



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 121 223**

⑤① Int. Cl.⁶: C07D 401/06

A61K 31/405

C07D 209/10

C07D 401/04

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **94924864.5**

⑧⑥ Fecha de presentación : **09.08.94**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 715 627**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **12.06.96**

⑤④ Título: **Derivados de indol como antagonistas de tromboxano A2.**

③⑦ Prioridad: **26.08.93 GB 9317764**

⑦③ Titular/es:
**Pfizer Research and Development
Company, N.V./S.A.
La Touche House, International
Financial Services Centre
Dublin 1, IE**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.11.98

⑦② Inventor/es: **Cross, Peter Edward;
Dack, Kevin Neil;
Dickinson, Roger Peter y
Steele, John**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.11.98

⑦④ Agente: **Carpintero López, Francisco**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 121 223 T3

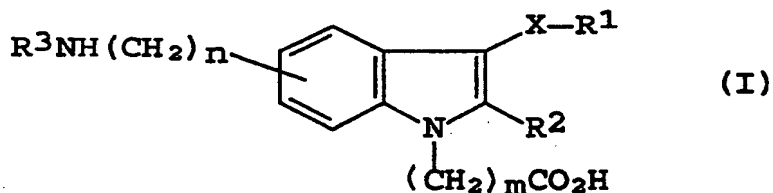
DESCRIPCION

Esta invención se refiere a ciertos ácidos indol-alcanoicos. Tales compuestos son capaces de antagonizar selectivamente el efecto de tromboxano A² (TXA₂), y su precursor prostaglandina H₂ (PGH₂), en el receptor de tromboxano. Además, algunos de los compuestos inhiben también selectivamente el enzima tromboxano-sintetasa. Por tanto, los compuestos son útiles como agentes terapéuticos y se pueden usar ya sea solos o, en el caso de compuestos que no inhiban el enzima tromboxano-sintetasa, preferentemente en combinación con un inhibidor de tromboxano-sintetasa, por ejemplo, en el tratamiento de aterosclerosis y angina inestable y para la prevención de la reoclusión, tanto aguda como crónica, después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea y femoral. Los compuestos pueden encontrar también utilidad clínica en una variedad adicional de estados de enfermedad en los que el tromboxano A₂ haya estado implicado, tal como en el tratamiento del infarto de miocardio, apoplejía arritmias cardíacas, ataque isquémico transitorio, metástasis tumoral, enfermedad vascular periférica, asma bronquial, enfermedad renal, nefrotoxicidad inducida por ciclosporinas, rechazo del aloinjerto renal, complicaciones vasculares de la diabetes y choque de endotoxinas, trauma, pre-eclampsia y en la cirugía de "bypass" de arterias coronarias y hemodiálisis.

El documento GB-A-2.045.244 describe ciertos 3-(1-imidazolilalquil)indoles que tienen actividad inhibidora de tromboxano-sintetasa.

El documento EP-A-0073663 describe derivados de indoles que tienen actividad inhibidora de tromboxano-sintetasa.

Los compuestos de la invención son de fórmula (I):



y sus sales y ésteres biolábiles farmacéuticamente aceptables, en la que R¹ es H; alquilo C₁-C₄; fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y CF₃; o es 1-imidazolilo, 3-piridilo o 4-piridilo;

R² es H o alquilo C₁-C₄;

R³ es SO₂R⁴ ó COR⁴ en donde R⁴ es alquilo C₁-C₆, perfluoroalquil C₁-C₃-(CH₂)_p, cicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_p, R¹¹(CH₂)_p ó R¹²-(CH₂)_p, siendo p 0, 1 ó 2; o R⁴ puede ser NR⁵R⁶ en donde R⁵ es H ó alquilo C₁-C₄ y R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ ó R¹¹, ó R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede incorporar opcionalmente un enlace doble carbono-carbono o un enlace de heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, N(alquilo C₁-C₄) y N(alcanoilo C₁-C₅);

X es CH₂ ó un enlace directo, con la condición de que cuando R¹ es 1-imidazolilo, entonces X es CH₂;

m es 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

R¹¹ es fenilo o naftilo, grupos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃, OCF₃ y CN;

R¹² es furilo, tienilo o piridilo, grupos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃, OCF₃ y CN;

y en donde el grupo (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5 cuando n es 0 ó 1, o en la posición 5 ó 4 cuando n es 2.

ES 2 121 223 T3

Los grupos alquilo y alcoxi que tienen tres o más átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o cadena ramificada.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos que contienen centros asimétricos pueden existir como enantiómeros y diastereoisómeros, y la invención incluye los isómeros individuales separados así como las mezclas de isómeros.

También están incluidos en la invención los derivados radiomarcados de los compuestos de fórmula (I) que sean adecuados para estudios biológicos.

La expresión "éster biolábil" en la definición anterior significa un éster farmacéuticamente aceptable y biológicamente degradable derivado de un compuesto de fórmula (I), que es un profármaco que, tras la administración a un animal o un ser humano, se convierte en el cuerpo en un compuesto de fórmula (I). En el caso de los compuestos de fórmula (I), tales profármacos de ésteres biolábiles son particularmente ventajosos para proporcionar compuestos de fórmula (I) adecuados para administración oral. El carácter adecuado de cualquier grupo particular formador de ésteres puede ser valorado mediante estudios convencionales de hidrólisis de enzimas en animales *in vivo* o *in vitro*. Por tanto, de forma deseable, para un efecto óptimo, el éster solamente debe ser hidrolizado después de que la absorción se complete. Consecuentemente, el éster debe ser resistente a la hidrólisis prematura por enzimas digestivos antes de la absorción, pero debe ser productivamente hidrolizado por, por ejemplo, la pared intestinal, el plasma o los enzimas del hígado. De esta forma, el ácido activo es liberado en la corriente sanguínea a continuación de la absorción oral del profármaco.

Los ésteres biolábiles adecuados pueden incluir ésteres alquíflicos, alcanoiloxialquíflicos, cicloalcanoiloxialquíflicos, aroiloxialquíflicos y alcóxicarboniloxialquíflicos, incluidos sus derivados sustituidos con cicloalquilo y arilo, ésteres aríflicos y ésteres cicloalquíflicos, en los que dichos grupos alquilo, alcanilo o alcoxi pueden contener de 1 a 8 átomos de carbono y pueden ser de cadena ramificada o cadena lineal, dichos grupos cicloalcanilo pueden contener de 3-7 átomos de carbono y dichos grupos cicloalquilo pueden contener de 3-7 átomos de carbono en los que los dos están opcionalmente benzo-condensados, y dichos grupos arilo y aroilo incluyen sistemas de fenilo, naftilo o indanilo sustituidos. Preferentemente, los ésteres biolábiles de la invención son ésteres alquíflicos de C₁-C₄. Más preferentemente, son ésteres metílicos, etílicos y t-butílicos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son las formadas con bases que proporcionan sales no tóxicas. Ejemplos de las mismas incluyen las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos tales como las sales de sodio, potasio o calcio, y sales con aminas tal como dietilamina.

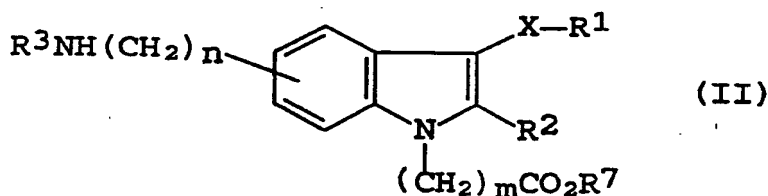
Un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R¹ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos, R² es H, R³ es SO₂R⁴ en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido, X es CH₂, m es 2, n es 0 ó 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R¹ es piridilo, R² es H, R³ es SO₂R⁴ en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido o R³ es COR⁴ en donde R⁴ es alquilo, X es CH₂, m es 2, n es 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 4.

Son particularmente preferidos los compuestos en los que R¹ es 4-fluoro, R² es H, R³ es 4-arilsulfonilo, X es CH₂, m es 2, n es 0 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5, o en los que R¹ es piridilo, R² es H, R³ es 3-metilbutanoilo, X es CH₂, m es 2, n es 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 4.

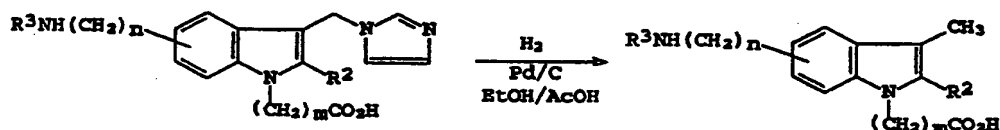
En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), sus ésteres biolábiles y sales farmacéuticamente aceptables.

En un procedimiento, los compuestos de fórmula (I) se obtienen por hidrólisis de sus precursores de ésteres alquíflicos inferiores de fórmula (II):

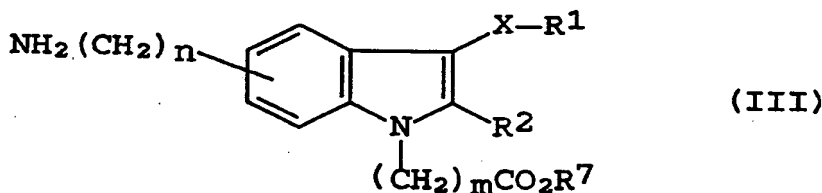


10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , m , n , p y X son como se definieron para la fórmula (I) y R^7 es alquilo C_1 - C_4 , preferentemente metilo, etilo o *t*-butilo. La reacción se puede realizar bajo condiciones básicas o ácidas, por ejemplo, con álcali acuoso en exceso, preferentemente solución de hidróxido de sodio, o ácido clorhídrico en exceso, respectivamente, opcionalmente con un co-disolvente adecuado tal como un alcohol C_1 - C_4 ,
15 preferentemente metanol, desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del medio de reacción.

En el caso de que $R^1 = H$ y $X = CH_2$ (es decir, un 3-metilindol), los compuestos finales se pueden preparar mediante hidrogenólisis del compuesto en el que $R^1 = 1$ -imidazolilo y $X = CH_2$.



Los compuestos de fórmula (II) en la que R^3 es SO_2R^4 ó COR^4 se pueden preparar generalmente mediante sulfonación/sulfamoiación o acilación, respectivamente, de una amina de fórmula (III):



35 en la que R^1 , R^2 , R^7 , m , n y X son como se definieron anteriormente. La sulfonilación se puede llevar a cabo mediante la reacción de la amina de fórmula (III) con un haluro de sulfonilo de fórmula R^4SO_2Hal , en la que Hal es un átomo de halógeno (preferentemente el cloruro), o con un anhídrido sulfónico de fórmula $(R^4SO_2)_2O$, en la que R^4 es como se definió anteriormente pero es distinto de NR^5R^6 . La sulfamoiación se puede llevar a cabo análogamente mediante la reacción de un compuesto (III) con un haluro de sulfamoilo (preferentemente el cloruro) de fórmula $R^5R^6NSO_2Hal$, para producir un compuesto de fórmula (II) en la que R^4 es NR^5R^6 .

La acilación se puede llevar a cabo mediante la reacción de un compuesto (III) con un anhídrido de ácido de fórmula $(R^4CO)_2O$ ó haluro de ácido R^4COHal (preferentemente el cloruro) en las que R^4 es como se definió anteriormente.

Estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina o sus combinaciones, para actuar como un depurador de ácidos en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno o tetrahidrofurano.

Alternativamente, la acilación se puede llevar a cabo mediante la reacción de un compuesto (III) con

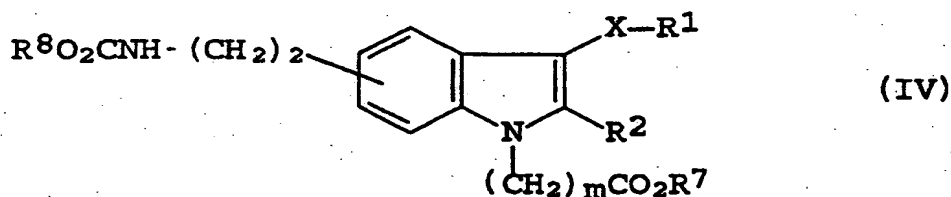
60 una imidazolidina de fórmula R^4CO-N generada in situ mediante la reacción de un ácido de

fórmula R^4CO_2H y carbonildiimidazol en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida o

cloruro de metileno.

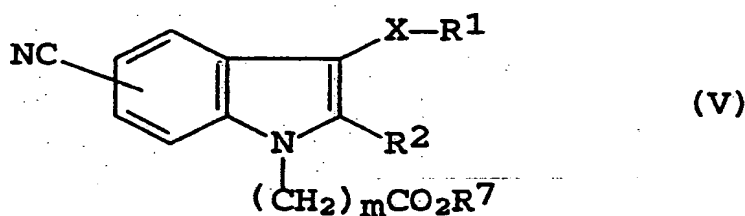
Los nuevos compuestos de fórmula (II) y (III) anteriores son en sí mismos parte de la presente invención.

Las aminas de fórmula (III) se pueden preparar por diferentes métodos, dependiendo del valor de n . Cuando $n = 2$, la amina se puede preparar mediante la desprotección de aminas a partir de un correspondiente carbamato de fórmula (IV):



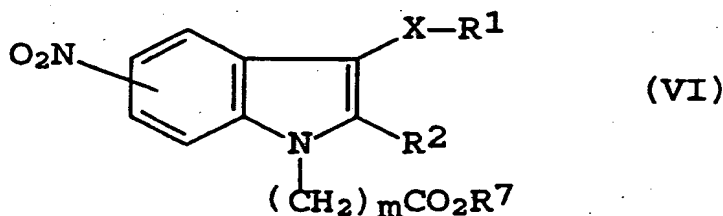
en la que R^1 , R^2 , R^7 , m y X son como se definieron anteriormente y R^8 es un grupo que puede ser selectivamente separado en presencia del grupo R^7 para proporcionar la amina requerida. Un grupo R^8 adecuado es bencilo, que puede ser separado mediante hidrogenación por transferencia catalítica usando formiato de amonio y un catalizador de paladio/carbono en un disolvente adecuado tal como una mezcla de metanol/tetrahidrofurano a la temperatura de reflujo. Alternativamente, este grupo bencilo puede ser separado por hidrogenación usando hidrógeno, a una presión de 1-5 atmósferas, en presencia de un catalizador de paladio/carbono y un disolvente tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol a una temperatura desde temperatura ambiente a 50°C . Otro R^8 posible es t -butilo, que puede ser separado mediante reacción con un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura de 0 a 20°C .

Cuando $n = 1$, la amina de fórmula (III) se puede preparar por reducción de un nitrilo de fórmula (V):



en la que R^1 , R^2 , R^7 , X y m son como se definieron anteriormente. Esta reacción se puede realizar por hidrogenación en presencia de un catalizador metálico tal como rodio/alúmina, preferentemente en presencia de amoníaco, o níquel-Raney, bajo las condiciones habituales para esta reacción. La reacción se puede llevar a cabo también por medio de diborano.

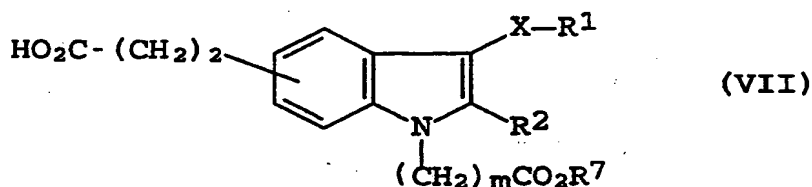
Cuando $n = 0$, las aminas deseadas de fórmula (III) se pueden preparar por reducción de los correspondientes compuestos nitro de fórmula (VI):



ES 2 121 223 T3

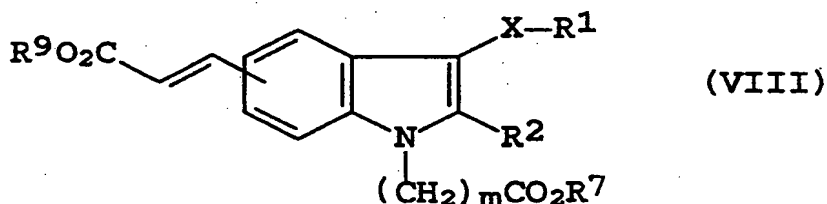
en la que R^1 , R^2 , R^7 , m y X son como se definieron anteriormente. Esta reducción se puede conseguir mediante tratamiento con hidrógeno, típicamente a una presión de 1-5 atmósferas, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol con un catalizador tal como paladio/carbono a una temperatura hasta 50°C .

Los carbamatos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (VII):



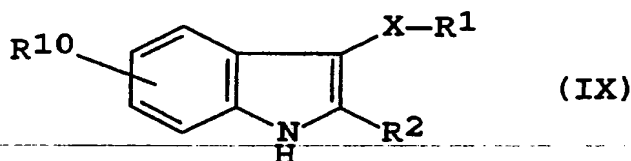
en la que R^1 , R^2 , R^7 , X y m son como se definieron anteriormente, por reacción con difenilfosforil-azida en un disolvente adecuado, tal como dioxano, a reflujo, en presencia de Et_3N para formar una acil-azida que experimenta la transposición de Curtius para proporcionar el correspondiente isocianato. La adición de un alcohol, tal como alcohol bencílico o t-butílico, proporciona el correspondiente carbamato (IV). Se puede usar alcohol en exceso como el disolvente en lugar de dioxano.

Los ácidos de fórmula (VII) se pueden preparar en sí mismos a partir de ésteres acrílicos de fórmula (VIII):



en la que R^1 , R^2 , R^7 , m y X son como se definieron anteriormente y R^9 es un grupo tal como bencilo o t-butilo. Una hidrogenación por transferencia catalítica o una hidrogenación convencional, como se describió anteriormente en relación con los compuestos (IV), reduce el enlace doble del sustituyente acrílico y, cuando R^9 es bencilo, separa también el grupo R^9 para producir un ácido de fórmula (VII). Cuando R^9 es un grupo no separado por hidrogenólisis, tal como t-butilo, puede ser separado mediante tratamiento con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético, antes o después de la hidrogenación del enlace doble acrílico.

Los ésteres de fórmula (VIII), nitrilos de fórmula (V) y compuestos nitro de fórmula (VI) se pueden preparar todos a partir de compuestos de indoles de fórmula (IX):

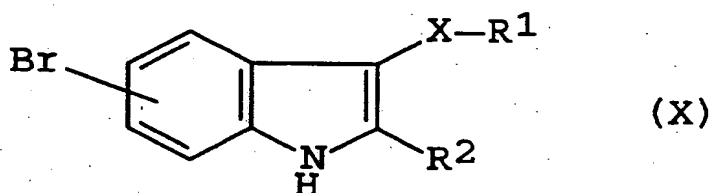


en la que R^1 , R^2 y X son como se definieron anteriormente y R^{10} es $\text{R}^9\text{O}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$, CN o NO_2 , respectivamente. Cuando $m = 2$, el compuesto (IX) se puede dejar que reacciones con el compuesto

$\text{R}^7\text{O}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ en presencia de un catalizador básico para proporcionar el compuesto (VIII), (V) ó (VI) por adición de Michael. Cuando $m = 3$, estos compuestos se pueden obtener por reacción de un

compuesto (IX) con un éster de fórmula $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{R}^7$, en la que Hal es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base tal como hidruro de sodio en dimetilformamida como disolvente.

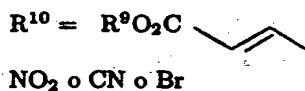
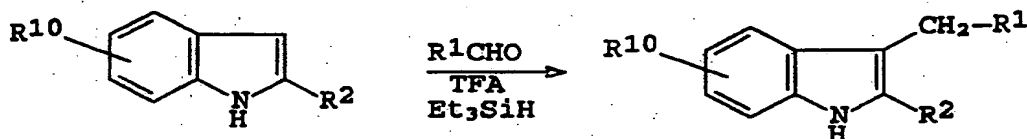
Cuando R^{10} es el grupo de éster acrílico $\text{R}^9\text{O}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$ el compuesto (IX) se puede obtener a partir de un bromoindol de fórmula (X):



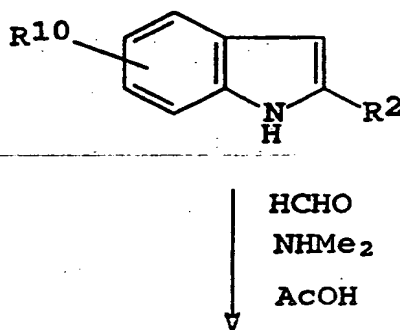
en la que R^1 , R^2 y X son como se definieron anteriormente, mediante una reacción de Heck con un éster acrílico apropiado en presencia de acetato de paladio (II), tri-*o*-tolilfosfina y una base tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como acrilonitrilo o dimetilformamida a una temperatura de 80 a 160°C.

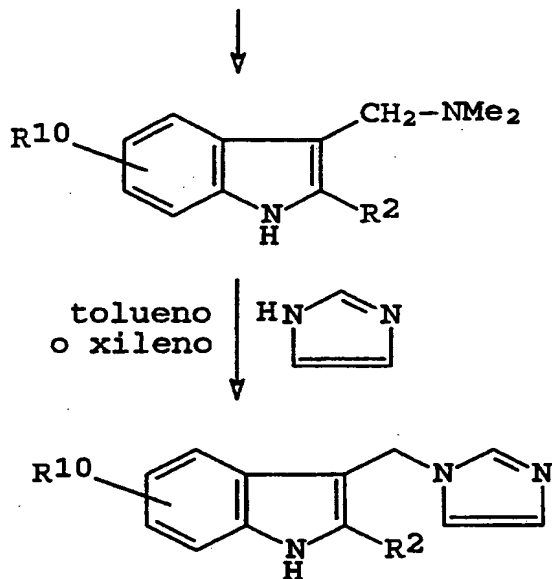
Cuando R^{10} es CN, el compuesto (IX) se puede preparar a partir del compuesto (X) mediante la reacción de este último con un cianuro, tal como CuCN en un disolvente tal como dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona a la temperatura de reflujo.

Cuando se van a obtener los intermedios de indoles en los que X es CH_2 , R^2 es alquilo C_1-C_4 y R^1 no es 1-imidazolilo, los compuestos (IX ó X) en los que X es un enlace directo y R^1 es H, R^2 es alquilo C_1-C_4 , se pueden obtener mediante los métodos anteriormente descritos y posteriormente se pueden dejar reaccionar con un aldehído apropiado en presencia de ácido trifluoroacético y trietilsilano:




Cuando X es CH_2 y R^1 es un grupo 1-imidazolilo en el compuesto deseado, se puede usar la siguiente síntesis:





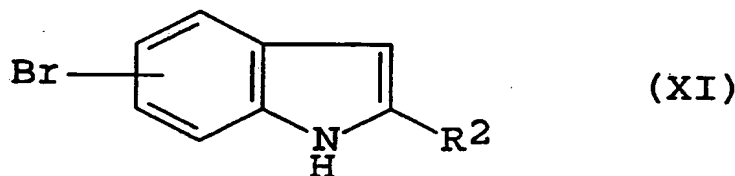
30

En esta síntesis, el compuesto de partida, en el que R² es como se definió anteriormente y R¹⁰ es R⁹O₂C  o CN, reacciona con formaldehído, dimetilamina y ácido acético para proporcionar

35 el correspondiente indol que tiene un sustituyente -CH₂NMe₂ en la posición 3. Un tratamiento posterior con imidazol en un disolvente tal como tolueno o xileno, en el punto de ebullición del disolvente, da lugar a la sustitución del grupo -NMe₂ con un grupo 1-imidazolilo.

Los intermedios de bromo-indol de fórmula (X) se pueden preparar a partir de compuestos conocidos mediante métodos estándar, tal como la síntesis de indoles de Fischer o por sustitución de compuestos

40 (X) de bromo en los que X es un enlace directo y R¹ es H. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (XI):



55 en la que R² es como se definió anteriormente, se puede convertir en un compuesto (X) en el que X es CH₂ mediante reacción con un aldehído R¹CHO en presencia de ácido trifluoroacético y Et₃SiH, o con un reactivo de Grignard MeMgHal en la que Hal es un átomo de halógeno, seguida de reacción con un haluro R¹CH₂Cl o R¹CH₂Br.

Los intermedios (IX) de nitroindol en los que R¹⁰ es NO₂ se pueden preparar por métodos conocidos, tal como la síntesis de indoles de Fischer aplicada a la nitrofenilhidrazona apropiada. Cuando X es CH₂ y R¹ es imidazolilo, estos intermedios se pueden preparar a partir de aquellos en los que X es un enlace

60 directo y R¹ es H mediante reacción con formaldehído/dimetilamina/ácido acético seguida de reacción con imidazol, como se describió anteriormente.

ES 2 121 223 T3

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la invención son capaces de antagonizar la acción de tromboxano A₂ y prostaglandina H₂ en el receptor de tromboxano A₂.

El tromboxano A₂ (TXA₂) es un prostanoide que se produce de forma natural, que se conoce que es un potente vasoconstrictor y agente de agregación plaquetaria. El TXA₂ se cree que está relacionado también con un cierto número de estados de enfermedad que incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad vascular periférica e infarto de miocardio. El TXA₂ actúa en el receptor de tromboxano A₂, en cuyo sitio pueden ser también agonistas otros prostanoideos, particularmente la prostaglandina H₂.

Los inhibidores de TXA₂-sintetasa evitan la formación de TXA₂ a partir del precursor PGH₂, que puede ser desviada para producir más del vasodilatador y agente antiagregación PGI₂. Sin embargo, un posible inconveniente con este tipo de agente es que el sustrato de PGH₂ acumulado puede activar el receptor de TXA₂, eliminando o anulando así parcialmente la ventaja de suprimir la formación de TXA₂. Además de ello, si la inhibición de TXA₂-sintetasa es incompleta, debe haber suficiente TXA₂ disponible para inducir alguna activación plaquetaria. Estos dos inconvenientes se pueden superar si está presente un antagonista de receptor de TXA₂ para bloquear la acción de cualquier TXA₂ o sustrato de PGH₂ acumulado. Se ha demostrado que la combinación de un antagonista de TXA₂ y un inhibidor de TXA₂-sintetasa produce un efecto sinérgico sobre la agregación plaquetaria *in vitro* (Watts et al., *Brit. J. Pharmacol.*, 102, 497, 1991). Además, la administración de sulotroban antagonista de TXA₂ y el dazoxiben inhibidor de TXA₂-sintetasa a voluntarios humanos proporcionó una inhibición más fuerte de la agregación plaquetaria que cualquier agente solo (Gresle et al., *Clin. Invest.*, 80 1435, 1987).

Por tanto, los compuestos de la invención son de utilidad particular cuando se usan en combinación con un inhibidor selectivo del enzima tromboxano-sintetasa, y las combinaciones resultantes encontrarán utilidad en los estados de enfermedad ya mencionados, así como en aquellos en los que puedan estar implicados como mediadores PGD₂ y PGF_{2α}, tal como diabetes, asma bronquial y otros estados inflamatorios.

Por tanto, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende como ingredientes activos un nuevo antagonista de receptor de TXA₂ de fórmula (I) como se definió con anterioridad y un inhibidor de TXA₂-sintetasa, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los inhibidores de TXA₂-sintetasa para su inclusión como ingredientes activos en la composición según la invención incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos conocidos:

- 1) ácido 4-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]benzoico (dazoxiben, R.P. Dickinson, et al, *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 1427-1432;
- 2) ácido 3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico, (dazmegrel, R.P. Dickinson, et al, *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 342-346);
- 3) ácido 2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico (patente europea 0054417);
- 4) ácido 3-metil-2-(3-piridilmetil)benzo[b]tiofeno-5-carboxílico, (documento UK-49.883, P.E. Cross, R.P. Dickinson, *Spec. Publ. Royal Soc. Chem.*, n° 50, pag. 268-285, 1984);
- 5) ácido 1,3-dimetil-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-5-carboxílico, (R.P. Dickinson et al, *J. Med. Chem.*, 1986, 29, 1643-1650);
- 6) un benzotiofeno, benzofurano o indol sustituido con carboxi, alcoxi inferior-carbonilo o carbamoilo, como se reivindica en la patente europea 0073663, ó el compuesto nuevo;
- 7) ácido 2-metil-3-(3-piridil)-1H-indol-1-pentanoico; o cualquier otro inhibidor de tromboxano-sintetasa que actúe de una manera sinérgica y sea químicamente compatible con los nuevos compuestos de fórmula (I).

Muchos de los compuestos de la invención inhiben también el enzima tromboxano-sintetasa además de su acción como antagonistas de receptores de tromboxano. Por lo tanto, tales compuestos pueden ser eficaces en ausencia de un inhibidor adicional de tromboxano-sintetasa. La actividad biológica de los compuestos de la invención se puede demostrar usando los siguientes procedimientos de ensayo *in vitro* e *in vivo*.

ES 2 121 223 T3

1. Antagonismo de receptores de tromboxano A₂

5 Tiras de aorta de rata cortadas en espiral, dispuestas para un registro de la tensión isométrica en baños de órganos de 20 ml, se introducen en un baño de solución de Krebs-bicarbonato a 37°C. A continuación de un período de incubación de 2 horas bajo una de tensión de reposo de 1 gramo, los tejidos son previamente tratados con U-46619 (un agonista de receptor de tromboxano A₂) durante 10 minutos, seguidamente son lavados y los tejidos se dejan equilibrar durante 1 hora adicional. Se incluyen secuencialmente dosis acumulativas de U-46619 dentro del intervalo 1 nM-100 nM en el fluido del baño y se anotan los aumentos en la tensión del tejido.

10 Los compuestos del ensayo se incuban con el tejido durante 15 minutos antes de repetir la dosificación acumulativa de U-46619 y se determina la capacidad del compuesto para antagonizar el receptor de tromboxano A₂ a partir de las curvas de respuesta a la dosis para U-46619 en presencia de concentraciones variadas del compuesto del ensayo.

15 2. Conejos anestesiados

El antagonismo del receptor de tromboxano A₂ se evalúa ex vivo en conejos anestesiados como sigue:

20 Conejos blancos de Nueva Zelanda (2-2,5 kg) se anestesian con citrato de fentanilo (0,189 mg) y fluanisona (6 mg) por vía intramuscular y midazolam (3 mg) por vía intravenosa, y se mantienen mediante una infusión intravenosa de citrato de fentanilo (0,315 mg), fluanisona (1 mg) y midazolam (1 mg) por hora. Después de la canulación de la tráquea, se canula una arteria carótida para la recogida de muestras de sangre. El catéter se mantiene abierto mediante la presencia en el catéter de solución 25 salina que contiene heparina (50 µ/ml). Se toman muestras testigo de sangre arterial carótida 25 y 5 minutos antes de la administración del compuesto del ensayo a través de una vena marginal de la oreja. Se usan dos grupos de conejos. El primer grupo recibe 0,01 mg/kg del compuesto del ensayo seguidos, a intervalos de diez minutos, por dosis de 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 y 10 mg/kg; el segundo grupo comprende los testigos. Las muestras de sangre arterial carótida se toman 5 minutos después de todas las dosis. En 30 cada valor del tiempo, una muestra de sangre de 900 µl se mezcla inmediatamente con 100 µl de citrato de trisodio (3,15%). Después de 90 minutos de incubación a temperatura ambiente, la muestra se mezcla en proporciones iguales con un tampón de agregometría (J. Pharmacol. Methods, 1981, 6, 315) y se lleva a 37°C. Se colocan electrodos para la medición de la impedancia eléctrica en la sangre y se añade U-46619 (concentración final 3 µM) a la sangre. El antagonismo de los receptores plaquetarios de tromboxano A₂ por el compuesto se valora comparando el cambio en la impedancia eléctrica producido por U-46619 en 35 conejos tratados con compuesto respecto a testigos sin tratar.

3. Perros conscientes

40 El antagonismo del receptor de tromboxano A₂ se puede evaluar también ex vivo en perro conscientes con restricción en cabestrillo después de la administración oral (p.o.) o intravenosa (i.v.) de un compuesto de la invención. La toma de muestras y los procedimientos de ensayo empleados son similares a los descritos para los experimentos con conejos anestesiados ex vivo.

45 Para la administración al hombre, en la terapia o prevención de enfermedades o estados médicos adversos en los que el TXA₂ está implicado como un agente causante, las dosificaciones orales de los compuestos se esperaría que estuvieran en el intervalo de 20-800 mg diarios para un paciente adulto medio (70 kg). Por tanto, para un paciente adulto típico, los comprimidos o cápsulas individuales contienen de 10 a 400 mg de compuesto activo, en un vehículo o portador adecuado farmacéuticamente aceptable, para 50 la administración como una dosis única o en dosis múltiples, una o varias veces al día. Las dosificaciones para administración intravenosa estarían típicamente dentro del intervalo de 5 a 400 mg por dosis única requerida. En la práctica, el facultativo determinará la dosificación real que será la más adecuada para un paciente individual, y esto variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular, y con el estado que esté siendo tratado. Las dosificaciones anteriores se dan como ejemplo del caso medio pero, naturalmente, puede haber casos individuales en los que estén indicados intervalos de dosificaciones superiores 55 o inferiores, y tales casos están dentro del alcance de esta invención.

60 Para uso en seres humanos, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán mezclados con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, se pueden administrar por vía oral en la forma de comprimidos que comprendan excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos ya sea solos o mezclados con excipientes, o en la forma de elixires o suspensiones

que contengan agentes aromáticos o colorantes. Se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para administración parenteral, se usan de la mejor manera en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa, para hacer la solución isotónica con la sangre.

Por tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona también un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene cualquiera de estas entidades, para ser usada en medicina.

La invención incluye adicionalmente el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable del mismo, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de estados de enfermedad en los que el tromboxano A₂ es un agente causante.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un método para tratar prevenir estados de enfermedad en los que el tromboxano A₂ es un agente causante en un mamífero (incluido un ser humano) que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención incluye también cualesquiera nuevos intermedios descritos en la presente memoria descriptiva.

La síntesis de los compuestos de la invención y los intermedios para ser usados en su preparación se ilustran mediante los siguientes Ejemplos y Preparaciones. La pureza de los compuestos se verificó rutinariamente mediante cromatografía de capa fina (TLC) usando placas Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ y los siguientes sistemas disolventes (SS):

1. Diclorometano;
2. Diclorometano:metanol, 95:5;
3. Diclorometano:metanol:amoníaco 0,880, 90:10:1;
4. Tolueno:dietilamina, 9:1;
5. Diclorometano:metanol:amoníaco 0,880, 100:20:1;
6. Diclorometano:etanol:amoníaco, 98:2:0,2;
7. Diclorometano:etanol:amoníaco, 90:10:1;

Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear H¹ (RMN) usando un espectrómetro Nicolet QE-300 o bien Bruker AC-300 y fueron en todos los casos congruentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete y br, ancho.

Ejemplo 1

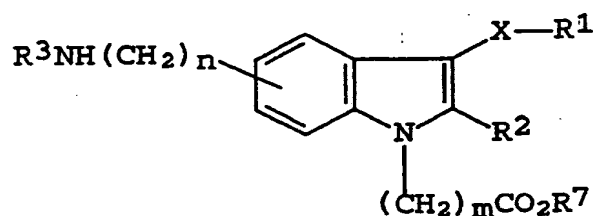
5-[2-[[[4-Fluorofenil)sulfonil]amino]etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (0,346 g) por partes a una solución agitada de 5-(2-aminoetil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (0,50 g) y trietilamina (0,33 g) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos y seguidamente se lavó con agua y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (50:1) como eluyente. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (0,59 g). Encontrado: C, 62,89; H, 5,22; N, 8,15. C₂₆H₂₆FN₃O₄S requiere: C, 63,01; H, 5,23; N, 8,48 %.

ES 2 121 223 T3

Ejemplos 2 a 22

Los compuestos de la fórmula siguiente se prepararon como en el Ejemplo 1 usando el cloruro de sulfonilo, cloruro de sulfamoilo o cloruro de acilo apropiado y el compuesto de indol apropiado.



Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	R ⁷	n	m	x	Disolvente básico	p.f. °C	Datos analíticos
2	1-imida- zolilo	H	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,57,93; H,4,66; N,12,13; C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O ₄ S requiere: C,57,88; H,4,64; N,12,27 %.
3	1-imida- zolilo	Me	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , piridina	Espuma	Encontrado: C,58,45; H,4,94; N,11,56; C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O ₄ S requiere: C,58,71; H,4,93; N,11,91 %.
4	4-fluoro- fenilo	H	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	115-118	Encontrado: C,61,55; H,4,24; N,5,90. C ₂₉ H ₂₂ ClFN ₂ O ₄ S requiere: C,61,97; H,4,58; N,5,78 %.
5	4-fluoro- fenilo	H	5	4-cloro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	120-123	Encontrado: C,60,14; H,4,35; N,5,56; C ₂₅ H ₂₂ ClFN ₂ O ₄ S requiere: C,59,94; H,4,43; N,5,59.
6	3-piri- dilo	H	5	4-cloro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	enlace directo	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	176-178	Encontrado: C,58,96; H,4,13; N,8,79; C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ S requiere: C,58,78; H,4,29; N,8,94 %.
7	3-piri- dilo	H	5	4-cloro- fenilsul- fonilo	Et	0	3	enlace directo	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	209-211	Encontrado: C,60,11; H,4,83; N,8,33 C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O ₄ S requiere: C,60,29; H,4,86; N,8,44 %.

(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	R ⁷	n	m	x	Disolvente básico	p.f. °C	Datos analíticos
8	3-piridilo	H	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,61,66; H,4,63; N,8,95; C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O ₄ S requiere: C,61,65; H,4,74; N,8,99%.
9	3-piridilo	H	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	3	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,63,01; H,5,35; N,8,32; C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S requiere: C,63,01; H,5,29; N,8,48%.
10	1-imidazo- lilo	Me	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , piridina	Espuma	R _f 0,55 (SS3) δ (CDCl ₃): 2,47(3H,s), 2,74-2,87(4H,m), 3,24 (2H,m), 3,69(3H,s), 4,43(2H,t), 4,62(1H,t), 5,20(2H,s), 6,86(1H,s), 6,92(1H,dd), 7,02(1H,s), 7,05-7,15(3H,m), 7,23 (1H,d), 7,49(1H,s), 7,77(2H,m).
11	1-imidazo- lilo	Me	4	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , DMAP	Espuma	Encontrado: C,59,98; H,5,53; N,10,94; C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₄ S requiere: C,60,22; H,5,46; N,11,24%.
12	3-piridilo	H	5	metilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	Encontrado: C,59,37; H,5,89; N,9,71; C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₄ S·0,1CH ₂ Cl ₂ requiere: C,59,77; H,5,99; N,9,91%.
13	3-piridilo	H	5	dimeti- lamino- sulfonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , DMAP/ Et ₃ N (1,5:1)	Goma	R _f 0,6(SS3) δ (CDCl ₃): 2,75(6H,s), 2,82(2H,t), 2,94(2H,t), 3,34(2H,m), 3,67(3H,s), 4,08(2H,s), 4,14(1H,t), 4,42(2H,t), 6,87(1H,s), 7,08(1H,d), 7,20-7,24 (1H,m), 7,29-7,32(2H, m), 7,55(1H,d), 8,46 (1H,d), 8,60(1H,s).

ES 2 121 223 T3

(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	R ⁷	n	m	x	Disolvente básico	p.f. °C	Datos analíticos
14	3-piridilo	H	5	3-metilbutanoilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	Encontrado: C,68,52; H,7,09; N,9,59; C ₂₅ N ₃₁ N ₃ O ₃ -0,25CH ₂ Cl ₂ requiere: C,68,49; H,7,17; N,9,49%.
15	3-piridilo	H	4	4-fluoro- sulfonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	R _f 0,6(SS3) δ (CDCl ₃): 2,78(2H,t), 3,00(2H,t), 3,13(2H,m), 3,65(3H,s), 4,13(2H,s), 4,35-4,44(3H,m), 6,72 (1H,s), 6,74(1H,d), 7,07- 7,24(5H,m), 7,41(1H,d), 7,74(1H,m), 8,44(2H,m).
16	3-piridilo	H	4	dimetilamino- sulfonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	R _f 0,5(SS3) δ (CDCl ₃): 2,70(6H,s), 2,79(2H,m), 3,08(2H,t), 3,26(2H,m), 3,66(3H,s), 4,10(1H,t), 4,23(2H,s), 4,38(2H,t), 6,74(1H,s), 6,88(1H,d), 7,13-7,23 (3H,m), 7,46(1H,d), 8,46-8,49(2H,m).
17	3-piridilo	H	4	3-metilbutanoilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N/ DMAP (1:1)	113- 115	Encontrado: C,71,61; H,7,11; N,9,96; C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₃ requiere: C,71,23; H,7,41; N,9,97%.
18	3-piridilo	Me	5	5-fluoro- fenilsulfonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	R _f 0,55(SS2) δ (CDCl ₃): 2,39(3H,s), 2,71-2,80(4H,m), 3,17- 3,24(2H,m), 3,67(3H,s), 4,01(2H,s), 4,34-4,43 (3H,m), 6,85(1H,d), 7,02(1H,s), 7,05-7,15 (3H,m), 7,20(1H,d), 7,39(1H,d), 7,70-7,75 (2H,m), 8,40(1H,d), 8,49(1H,s).

(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	R ⁷	n	m	x	Disolvente básico	p.f. °C	Datos analíticos
19	3-piridilo	Me	5	4-yodo- fenilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,52,89; H,4,55; N,6,75; C ₂₇ H ₂₈ IN ₃ O ₄ S requiere: C,52,51; H,4,57; N,6,81 %.
20	3-piridilo	Me	5	5-trifluo- rofome- tilfenil- sulfonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Espuma	Encontrado: C,59,99; H,5,09; N,7,34; C ₂₈ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₄ S requiere: C,60,09; H,5,04; N,7,51 %.
21	3-piridilo	Me	4	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	2	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	R _f 0,7(SS3) δ (CDCl ₃): 2,35(3H,s), 2,76(2H,t), 2,89(2H,t), 3,05(2H,m), 3,68(3H,s), 4,14(2H,s), 4,39-4,48 (3H,m), 6,70(1H,d), 7,05-7,12(4H,m), 7,20- 7,26(2H,m), 7,68-7,72 (2H,m), 8,33-8,38 (2H,m).
22	H	H	5	4-cloro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	enlace directo	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	Encontrado: C,55,21H, H,4,36; N,6,74; C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S requiere: C,55,04; H,4,36; N,7,13 %.
23	H	H	5	4-fluoro- fenilsul- fonilo	Me	0	2	enlace directo	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	Goma	Encontrado: C,57,41; H,4,61; N,7,32; C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S requiere: C,57,44; H,4,55; N,7,44 %.
24	4-fluo- rofe- nilo	5	5	fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	109- 112	Encontrado: C,64,65; H,5,05; N,5,91; C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₄ S requiere: C,64,36; H,4,97; N,6,00 %.
25	4-fluo- rofe- nilo	5	5	4-trifluo- ro-metil- fenil- sulfonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	100-103	Encontrado: C,58,30; H,4,09; N,5,38; C ₂₆ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₄ S requiere: C,58,42; H,4,15; N,5,24 %.

ES 2 121 223 T3

(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	R ⁷	n	m	x	Disolvente básico	p.f. °C	Datos analíticos
26	4-fluoro- feno- nilo	5	5	4-meto- xifenil- sulfonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	161-162	Encontrado: C,62,91; H,5,00; N,5,43; C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₅ S requiere: C,62,89; H,5,07; N,5,64 %.
27	4-fluoro- feno- nilo	5	5	4-metil- fenilsul- fonilo	Me	0	2	CH ₂	CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N	145-148	Encontrado: C,65,06; H,5,32; N,5,85; C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₄ S requiere: C,64,98; H,5,24; N,5,83 %.

Ejemplo 28

5-[[[(2-Ciclopropil)acetil]amino]etil-3-(3-piridilmetil)]-1H-indol-1-propanoato de metilo

Una mezcla de ácido ciclopropilacético (0,25 g) y carbonildiimidazol (0,288 g) en tetrahidrofurano seco (9 ml) se calentó bajo reflujo hasta que cesó el desprendimiento de CO₂. Se añadió una solución de 5-(2-aminoetil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (0,50 g) en diclorometano seco (5 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 56 horas y seguidamente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice. Una elución con diclorometano proporcionó el material de partida, y seguidamente una elución adicional con diclorometano/metanol (19:1) proporcionó el producto puro. Las fracciones de producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (0,497 g). R_f 0,7 (SS3).

δ (CDCl₃): 0,10(2H,m), 0,48(2H,m), 0,85(1H,m), 2,10(2H,d), 2,82(2H,t), 2,91(2H,t), 3,57(2H,m), 3,67(3H,s), 4,07(2H,s), 4,42(2H,t), 5,90(1H,br), 6,85(1H,s), 7,08(1H,d), 7,22(1H,m), 7,29-7,32(2H,m), 7,57(1H,d), 8,48(1H,d), 8,57(1H,s).

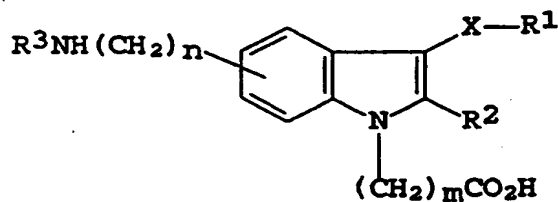
Ejemplo 29

Acido 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico

Una mezcla de 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]-amino-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (el producto del Ejemplo 8) (1,10 g), hidróxido de sodio (0,47 g), metanol (2 ml) y agua (10 ml) se calentó bajo reflujo durante 75 minutos y seguidamente se evaporó hasta un volumen pequeño. La solución se acidificó con ácido acético para proporcionar una goma que solidificó al raspar. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Una cristalización en acetato de etilo/metanol proporcionó el compuesto del título (0,64 g), p.f. 214-215°C. Encontrado: C, 61,18; H, 4,23; N, 9,28. C₂₃H₂₀FN₃O₄S requiere: C, 60,91; H, 4,44; N, 9,26 %.

Ejemplos 30-56

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 29 pero usando el material de partida apropiado para producir compuestos de la siguiente fórmula, que se dan en la Tabla que sigue:



Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	n	m	x	p.f. °C	Datos analíticos
30	1-imida- zolilo	H	5	4-fluorofenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	208- 210	Encontrado: C,57,47; H,4,15; N,12,60; C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O ₄ S requiere: C,57,00; H,4,33; N,12,66 %.
31	1-imida- zolilo	Me	5	4-fluorofenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	Espuma	R _f 0,1 (SS3) δ (CDCl ₃): 2,44(3H,s), 2,60(2H,t), 4,27(2H,t), 5,19(2H,s), 6,77(1H,d), 6,82(1H,s), 6,89(1H,s), 7,18(1H,s), 7,29-7,33 (3H,m), 7,58(1H,s), 7,66-7,70(2H,m), 9,97(1H,s).
32	4-fluoro- fenilo	H	5	4-fluorofenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	185- 1880	Encontrado: C,60,78; H,4,19; N,5,74; C ₂₄ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₄ S requiere: C,61,27; H,4,28; N,5,75 %.
33	4-fluoro- fenilo	H	5	4-clorofenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	144- 147	Encontrado: C,59,33; H,3,93; N,5,55; C ₂₄ H ₂₀ ClFN ₂ O ₄ S requiere: C,59,20; H,4,14; N,5,75 %.
34	3-piri- dilo	H	5	4-clorofenil- sulfonilo	0	2	enlace directo	235- 237	Encontrado: C,58,28; H,3,71; N,9,04; C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₄ S requiere: C,57,95 %; H,3,98; N,9,22 %.
35	3-piri- dilo	H	5	4-clorofenil- sulfonilo	0	2	enlace directo	199- 201	Encontrado: C,58,63; H,4,16; N,8,81; C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ S requiere: C,58,78; H,4,29; N,8,94 %.

ES 2 121 223 T3

(Cont.)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	n	m	x	p.f. °C	Datos analíticos
36	3-piridilo	H	5	4-fluorofenil-sulfonilo	0	2	CH ₂	154-156	Encontrado: C,61,80; H,4,68; N,8,91; C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ O ₄ S requiere: C,61,65; H,4,74; N,8,99 %.
37	1-imidazolilo	Me	5	4-fluorofenil-sulfonilo	2	2	CH ₂	165-166	Encontrado: C,58,99; H,5,40; N,10,96; C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₄ S requiere: C,59,49; H,5,70; N,11,57 %.
38	1-imidazolilo	Me	4	4-fluorofenil-sulfonilo	2	2	CH ₂	Espuma	R _f 0,15 (SS3). δ (DMSO d ₆): 2,45 (3H,s), 2,63(2H,t), 2,79(2H,t), 2,85 (2H,m), 4,37(2H,t), 5,24(2H,s), 6,72 (1H,d), 6,82(1H,s), 6,88(1H,s), 6,98 (1H,dd), 7,30-7,40 (3H,m), 7,45(1H,s), 7,79(2H,m), 8,91(1H,t).
39	3-piridilo	H	4	4-fluorofenil-sulfonilo	2	2	CH ₂	158-160	Encontrado: C,61,98; H,5,26; N,8,52; C ₂₅ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S requiere: C,62,35; H,5,02; N,8,73 %.
40	3-piridilo	H	4	metilsulfonilo	2	2	CH ₂	180-182,5	Encontrado: C,60,07; H,5,78; N,10,25; C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₄ S requiere: C,59,83; H,5,77; N,10,47 %.
41	3-piridilo	H	4	dimetilamino-sulfonilo	2	2	CH ₂	160-161	Encontrado: C,58,88; H,5,81; N,12,93; C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₄ S requiere: C,58,58; H,6,09; N,13,02 %.
42	3-piridilo	H	4	3-metil-butanoilo	2	2	CH ₂	171-172,5	Encontrado: C,71,03; H,6,79; N,10,27; C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₃ requiere: C,70,73; H,7,17; N,10,31 %.

ES 2 121 223 T3

(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	n	m	x	p.f. °C	Datos analíticos
43	3-piridilo	H	5	ciclopropil- acetilo	2	2	CH ₂	159-161	Encontrado: C,71,17; H,6,72; N,9,89; C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ requiere: C,71,08; H,6,71; N,10,36%.
44	3-piridilo	H	4	4-fluorofenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	93-95	Encontrado: C,62,20; H,50,00; N,8,76; C ₂₅ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S requiere: C,62,35; H,5,02; N,8,73%.
45	3-piridilo	H	4	dimetilamino- sulfonilo	2	2	CH ₂	179-181	Encontrado: C,58,96; H,6,00; N,12,56; C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₄ S requiere: C,58,58; H,6,09; N,13,02%.
46	3-piridilo	H	4	3-metil- butanoilo	2	2	CH ₂	195-196	Encontrado: C,70,97; H,7,11; N,10,26; C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₃ requiere: C,70,73; H,7,17; N,10,31%.
47	3-piridilo	H	5	4-fluorofenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	197-199	Encontrado: C,62,49; H,5,07; N,8,15; C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S requiere: C,63,01; H,5,29; N,8,48%.
48	3-piridilo	Me	5	4-yodofenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	173-176	Encontrado: C,52,02; H,4,27; N,6,81; C ₂₆ H ₂₆ IN ₃ O ₄ S requiere: C,51,74; H,4,34; N,6,96%.
49	3-piridilo	Me	5	4-trifluoro- metilfenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	185-187	Encontrado: C,59,51; H,4,84; N,7,53; C ₂₇ H ₂₈ F ₃ NO ₄ S requiere: C,59,44; H,4,80; N,7,70%.
50	3-piridilo	Me	4	4-fluorofenil- sulfonilo	2	2	CH ₂	218-220	Encontrado: C,63,07; H,5,19; N,8,38; C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S requiere: C,63,01; H,5,29; N,8,38%.

(Cont.)

Ej.	R ¹	R ²	posición de R ³ NH- (CH ₂) _n	R ³	n	m	x	p.f. °C	Datos analíticos
51	H	H	5	4-clorofenil- sulfonilo	0	2	enlace directo	174-176	Encontrado: C,54,29; H,4,12; N,7,16; C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ S requiere: C,53,90; H,3,99; N,7,39 %.
52	H	H	5	4-fluorofenil- sulfonilo	0	2	enlace directo	140-141	Encontrado: C,55,91; H,4,08; N,7,30; C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₄ S requiere: C,56,33; H,4,17; N,7,73 %.
53	4-fluoro- fenilo	H	5	fenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	178-181	Encontrado: C,63,37; H,4,59; N,5,90; C ₂₄ H ₂₁ FN ₂ O ₄ S requiere: C,63,70; H,4,68; N,6,19 %.
54	4-fluoro- fenilo	H	5	4-trifluoro- metilfenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	171-175	Encontrado: C,58,14; H,3,61; N,5,01; C ₂₅ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₄ S requiere: C,57,69; H,3,87; N,5,38 %.
55	4-fluoro- fenilo	H	5	4-metoxi- fenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	166-168	Encontrado: C,62,14; H,4,73; N,5,93; C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ S requiere: C,62,23; H,4,80; N,5,81 %.
56	4-fluoro- fenilo	H	5	4-metil- fenil- sulfonilo	0	2	CH ₂	203-206	Encontrado: C,64,12; H,4,79; N,5,95; C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₄ S requiere: C,64,36; N,4,97; N,6,00 %.

Ejemplo 57

Acido 1,2-dimetil-5-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino-1H-indol-1-propanoico

Una solución de ácido 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico (0,30 g) en etanol (5 ml) y ácido acético (5 ml) se hidrogenó durante 24 hora a 50°C y 4,5 atm. en presencia de 10 % de paladio sobre carbono (30 mg). La mezcla se filtró y el residuo se lavó con etanol. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y se evaporaron, y el residuo se dividió en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, usando diclorometano/metanol (19:1) como eluyente. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (0,035 g), R_f 0,75 (SS7).

ES 2 121 223 T3

δ (DMSO d_4): 1,96(3H,s), 2,25(3H,s), ca 2,48(2H,t), 4,20(2H,t), 6,70(1H,d), 6,98(1H,s), 7,15(1H,d), 7,26(2H,m), 7,66(2H,m), 9,71(1H,s).

Ejemplo 58

Cápsulas farmacéuticas

	mg/cápsula
Antagonista de tromboxano A ₂	50,0
Inhibidor de tromboxano-sintetasa	150,0
Almidón	49,0
Estearato de magnesio BP	1,0
	250 mg

El antagonista de tromboxano A₂ y el inhibidor de tromboxano-sintetasa se tamizan y se mezclan con el almidón y los excipientes. La mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura tamaño n° 2, usando los dispositivos adecuados.

Se pueden preparar cápsulas de otras resistencias o con diferentes relaciones de ingredientes activos de una manera similar.

En lo que se refiere a la toxicidad, los compuestos de los Ejemplos 33, 41, 42, 46 y 49 se administran cada uno hasta un valor agudo a perros a dosis hasta 10 mg/kg por vía oral. No se observaron signos de toxicidad.

Preparación 1

3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-5-nitro-1H-indol

Una mezcla de N,N-dimetil-5-nitro-1H-indol-3-metanamina (*J. Med. Chem.*, 9, 140, (1966)) (9,10 g) e imidazol (2,96 g) en xileno (120 ml) se calentó bajo reflujo durante 2,5 horas y seguidamente se enfrió. El sólido se separó por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (9,40 g), p.f. 230-232°C (en acetato de etilo/metanol). Encontrado: C, 59,85; H, 4,39; N, 22,80. C₁₂H₁₀N₄O₂ requiere: C, 59,50; H, 4,16; N, 23,13%.

Preparación 2

3-(1H-Imidazol-1-ilmetil)-2-metil-5-nitro-1H-indol

El tratamiento de 2,N,N-trimetil-5-nitro-1H-indol-metanamina (*J. Org. Chem.*, 28, 2921 (1963)) (5,60 g) con imidazol (1,90 g) en xileno (100 ml) según el método de la Preparación 1 proporcionó el compuesto del título (5,50 g), p.f. 240-242°C. Encontrado: C, 61,02; H, 4,41; N, 21,68. C₁₃H₁₂N₄O₂ requiere: C, 60,92; H, 4,72; N, 21,87%.

Preparación 3

5-Nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol

a) 3-(3-Piridil)propanal

Se añadió dimetilsulfóxido (18,9 ml) en diclorometano seco (120 ml) durante 20 minutos a una solución agitada de cloruro de oxalilo (11,55 ml) en diclorometano seco (225 ml) a -70°C. La mezcla se agitó a -70°C durante 10 minutos y seguidamente se añadió una solución de 3-(3-piridil)propanol (16,56 g) en diclorometano seco (120 ml) con agitación durante 20 minutos. La agitación se continuó a -70°C durante 20 minutos adicionales y seguidamente se añadió gota a gota trietilamina (50,55 ml) y la temperatura se dejó elevar a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se destiló para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (8,80 g), p.e. 88-92°C a 0,3 mm, R_f 0,15 (SS2).

ES 2 121 223 T3

δ (CDCl_3): 2,80(3H,t), 2,93(3H,t), 7,18-7,21(1H,m), 7,50(1H,d), 8,40-8,45(2H,m), 9,80(1H,s).

b) 3-(3-Piridil)propanal-4-nitrofenilhidrazona

Se añadió 3-(3-piridil)propanal (8,50 g) a una suspensión agitada de 4-nitrofenilhidrazina (9,62 g) en 150 ml de éter. Después de un minuto, se formó un aceite naranja-marrón que solidificó al agitar adicionalmente. El sólido se separó por filtración para proporcionar el compuesto del título suficientemente puro para una reacción adicional (14,05 g), p.f. 146-147°C (en acetato de etilo/metanol). Encontrado: C, 62,12; H, 5,02; N, 20,36. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere: C, 62,21; H, 5,22; N, 20,73 %.

c) 5-Nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol

La hidrazona anterior (15 g) se añadió por partes a una mezcla agitada de ácido polifosfórico (60 g) y tolueno (180 ml). La mezcla se calentó seguidamente a 110°C con agitación durante 1 hora y seguidamente se enfrió, se vertió en agua y se basificó con solución acuosa concentrada de amoníaco. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron (MgSO_4). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice. Una elución con diclorometano/metanol (40:1), aumentando gradualmente la polaridad a 25:1, proporcionó el compuesto del título (9,4 g), p.f. 154-156°C (en acetato de etilo). Encontrado: C, 66,68; H, 4,19; N, 16,61. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: C, 66,39; H, 4,38; N, 16,59 %.

Preparación 4

5-Nitro-3-(3-piridil)-1H-indol

a) 3-(2-EZ-metoxietenil)piridina

Se añadió gota a gota fenil-litio (111 ml de solución 1,8 M en éter) a una suspensión agitada de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (68,6 g) en éter seco (600 ml) a -50°C. La mezcla se agitó a -50°C durante 2 horas y seguidamente se dejó que alcanzara 0°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 3-piridinocarboxaldehído (10,70 g) con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Seguidamente se añadió un exceso de solución de cloruro de amonio y las capas se separaron. La capa acuosa se separó y se lavó con éter, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO_4). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice inicialmente usando acetato de etilo/hexano (1:4) como eluyente. La polaridad se aumentó gradualmente hasta acetato de etilo/hexano (1:1) para proporcionar el producto puro en forma de un aceite (8,82 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

b) 3-Piridinoacetaldehído-4-nitrofenilhidrazona

Una solución de 3-(2-EZ-metoxietenil)piridina (3,43 g) en etanol (15 ml) y ácido clorhídrico 2 N (25 ml) se calentó bajo reflujo durante 1 hora y seguidamente se enfrió. Se añadió por partes 4-nitrofenilhidrazina (3,89 g) con agitación para proporcionar una solución que depositó un sólido amarillo. La mezcla se enfrió en hielo y el sólido se separó por filtración, se lavó con isopropanol, éter y seguidamente se secó para proporcionar el compuesto del título (5,32 g), p.f. 212-214°C. Encontrado: C, 53,54; H, 4,51; N, 19,00. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere: C, 53,34; H, 4,48; N, 19,14 %.

c) 5-Nitro-3-piridil-1H-indol

La hidrazona anterior (4,30 g) se añadió a ácido sulfúrico concentrado enfriado con hielo (43 ml) a una velocidad tal que la temperatura no se elevara por encima de 20°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y seguidamente se agitó a 30°C durante 1 hora adicional. Se vertió cuidadosamente en 500 ml de agua con hielo y la solución se basificó con solución acuosa concentrada de amoníaco con enfriamiento. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron (MgSO_4). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice. Una elución con acetato de etilo seguida de acetato de etilo/metanol (19:1) proporcionó el compuesto del título (1,25 g), p.f. > 265°C. Encontrado: C, 65,34; H, 3,41; N, 17,69. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: C, 65,26; H, 3,79; N, 17,57 %.

Preparación 5

3-(4-Fluorofenilmetil)-5-nitro-1H-indol

a) 3-(4-Fluorofenil)propanal

Se añadió gota a gota hidruro de di-isobutilaluminio (75 ml de una solución 1,0 M en tolueno) a una solución agitada de (4-fluorofenil)propanoato de etilo (*J. Org. Chem.*, 31, 1524 (1966)) (11,84 g) en tolueno (130 ml) a -70°C. La solución se agitó a -70°C durante 90 minutos, seguidamente se añadieron gota a gota aproximadamente 100 ml de solución al 15 % de cloruro de amonio y la temperatura se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para proporcionar un aceite que se cromatografió sobre gel de sílice. Una elución con diclorometano/hexano (3:1) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (7,05 g), R_f 0,7 (SS1).

δ (CDCl_3): 2,77(2H,t), 2,93(2H,t), 6,94-7,00(2H,m), 7,13-7,17(2H,m), 9,81(1H,s).

b) 3-(4-Fluorofenil)propanal-4-nitrofenilhidrazona

Una solución de 3-(4-fluorofenil)propanal (7,0 g) en éter (50 ml) se añadió a una suspensión agitada de 4-nitrofenilhidrazina (7,0 g) en éter (150 ml) y a continuación suficiente acetato de etilo para conseguir una solución transparente. La solución se filtró y se evaporó y el residuo se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (5,48 g), p.f. 125-127°C. Encontrado: C, 62,81; H, 4,87; N, 14,44. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$ requiere: C, 62,71; H, 4,91; N, 14,63 %.

La evaporación del filtrado y la trituración del residuo con hexano proporcionó 5,39 g adicionales de compuesto del título puro, suficientes para una reacción adicional.

c) 3-(4-Fluorofenilmetil)-5-nitro-1H-indol

La hidrazona anterior (10,5 g) se añadió por partes a una mezcla agitada de poli(ácido fosfórico) (45 g) y tolueno (120 ml) a 40°C. La mezcla resultante se agitó a 105-110°C durante 75 minutos y seguidamente se enfrió. La capa de tolueno se separó por decantación y el residuo se vertió en agua. La mezcla se extrajo dos veces con tolueno y todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente proporcionó un sólido que se cristalizó en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,20 g), p.f. 142-144°C. Encontrado: C, 66,44; H, 3,68; N, 10,00. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2$ requiere: C, 66,66; H, 4,10; N, 10,37 %.

Preparación 6

5-Bromo-3-(3-piridilmetil)-1H-indol

Se añadió yoduro de metil-magnesio (4,0 ml de solución 3 M en éter) durante 5 minutos a una solución agitada de 5-bromo-1H-indol (1,96 g) en tetrahidrofurano seco (25 ml) a 0°C y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Separadamente, se preparó una solución de 3-(clorometil)piridina dividiendo en partes hidrócloruro de 3-(clorometil)piridina (1,97 g) entre agua y diclorometano, añadiendo seguidamente gota a gota trietilamina con agitación, hasta que el pH de la capa acuosa fue > 7. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron hasta aproximadamente 25 ml. La solución se secó durante 20 minutos adicionales mediante la adición de tamices moleculares de 3 Å. Seguidamente se añadió gota a gota con agitación a la suspensión del reactivo de indol-Grignard. La mezcla se calentó a 75°C durante 2 horas con agitación y seguidamente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una solución de cloruro de amonio (1,0 g) en agua (30 ml) con agitación y la mezcla resultante se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (50:1) como eluyente. La impureza se eluyó primero y seguidamente el producto puro. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron y el residuo se cristalizó en éter para proporcionar el compuesto del título (0,798 g), p.f. 126-128°C. Encontrado: C, 58,76; H, 3,92; N, 9,67. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$ requiere: C, 58,55; H, 3,86; N, 9,76 %.

Preparación 7

4-Bromo-3-(3-piridilmetil)-1H-indol

El tratamiento de 4-bromo-1H-indol (*J. Org. Chem.*, 48, 2066 (1983)) (16,95 g) con bromuro de

Preparación 11

(E)-3-[2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-4-il]-2-propenoato de bencilo

5 Una solución de (E)-3-[2-metil-1H-indol-4-il]-2-propenoato de bencilo (4,75 g) y piridin-3-carboxaldehído (2,10 g) en diclorometano seco (45 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de trietilsilano (7,82 ml) en ácido trifluoroacético (40 ml) a 0°C. La solución se agitó, dejando que la temperatura se elevara a temperatura ambiente, durante 45 minutos, y seguidamente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre diclorometano y solución acuosa diluida de amoníaco. La capa acuosa se extrajo con
 10 diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice. Una elución con diclorometano proporcionó una impureza, y una elución adicional con diclorometano/metanol (19:1) proporcionó producto puro. Las fracciones de producto se evaporaron y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (2,19 g), p.f. 180-182°C, R_f 0,35 (SS1).

15 δ (CDCl₃): 2,43(3H,s), 4,21(2H,s), 5,21(2H,s), 6,30(1H,d), 7,01-7,11(2H,m), 7,28-7,42(8H,m), 8,19(1H,d), 8,22(1H,s), 8,38(2H,s).

Preparación 12

(E)-3-[3-(Dimetilaminometil)-2-metil-1H-indol-5-il]-2-propenoato de bencilo

Se añadió dimetilamina (3,35 ml de solución al 33% en alcohol metilado) a una mezcla agitada de (E)-3-(2-metil-1H-indol-5-il)-2-propenoato de bencilo (6,50 g) en una mezcla de ácido acético (14 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) a 0°C, y seguidamente se añadió gota a gota formaldehído (1,75 ml de solución acuosa al 40%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y seguidamente se diluyó con acetato de etilo. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio 2 N con agitación hasta que el pH de la capa acuosa fue aproximadamente 9. La mezcla se filtró, y el residuo se lavó con agua y seguidamente acetato de etilo y seguidamente se secó para proporcionar el compuesto del título (6,58 g), p.f. 174-177°C.
 30 Encontrado: C, 75,85; H, 6,83; N, 7,53. C₂₂H₂₄N₂O₂ requiere: C, 75,83; H, 6,94; N, 8,04%.

Preparación 13

(E)-3-[3-(Dimetilaminometil)-2-metil-1H-indol-4-il]-2-propenoato de bencilo

35 El tratamiento de (E)-3-(2-metil-1H-indol-4-il)-2-propenoato de bencilo (6,20 g) con dimetilamina (3,2 ml de solución al 33% en alcohol metilado) y formaldehído (1,68 ml de solución acuosa al 40%) en ácido acético (13 ml) y tetrahidrofurano (15 ml) según el método de la Preparación 12 proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma (7,45 g), R_f 0,3 (SS3).

40 δ CDCl₃: 2,25(6H,s), 2,37(3H,s), 3,49(2H,s), 5,28(2H,s), 6,48(1H,d), 7,07(1H,dd), 7,22-7,44(7H,m), 8,08(1H,s), 9,07(1H,d).

Preparación 14

(E)-3-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il]-2-propenoato de bencilo

45 Una mezcla de (E)-3-[(3-dimetilaminometil)-2-metil-1H-indol-5-il]-2-propenoato de bencilo (7,65 g) e imidazol (1,64 g) en dioxano seco (50 ml) se calentó bajo reflujo durante 4 horas. La solución se enfrió, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (19:1) como eluyente. La evaporación de las fracciones de producto y la trituración del residuo con éter proporcionó el compuesto del título (4,85 g), p.f. 120-122°C. Encontrado: C, 74,43; H, 5,70; N, 11,25. C₂₃H₂₁N₃O₂ requiere: C, 74,37; H, 5,70; N, 11,32%.

55 Preparación 15

(E)-3-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-4-il]-2-propenoato de bencilo

60 Una mezcla de (E)-3-[(3-dimetilaminometil)-2-metil-1H-indol-4-il]-2-propenoato de bencilo (7,45 g) e imidazol (1,57 g) en xileno (50 ml) se calentó bajo reflujo durante 6 horas y la solución se evaporó. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente. La evaporación de las fracciones de producto y la trituración del residuo con éter proporcionó el compuesto del título

ES 2 121 223 T3

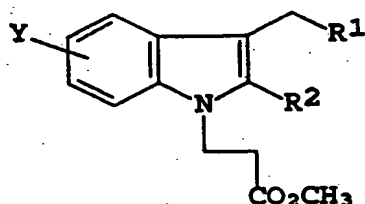
(3,85 g), p.f. 207-208,5°C. Encontrado: C, 74,48; H, 5,64; N, 11,31. $C_{23}H_{21}N_3O_2$ requiere: C, 74,37; H, 5,70; N, 11,32 %.

Preparación 16

5-Nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio (0,8 ml de solución al 40% en metanol) a una mezcla agitada de 5-nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol (7,34 g) y acrilato de metilo (3,0 g) en dioxano (140 ml) y la solución resultante se agitó durante 75 minutos y seguidamente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron (Na_2SO_4). La evaporación del disolvente proporcionó un sólido que se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (7,33 g), p.f. 101-102°C. Encontrado: C, 63,85; H, 4,86; N, 12,37. $C_{18}H_{17}N_3O_4$ requiere: C, 63,71; H, 5,05; N, 12,38 %.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente.



R ¹	R ²	Y	p.f. °C	Datos analíticos
1-imidazolilo	H	5-nitro	152-154	Encontrado: C,58,88; H,5,01; N,17,07; $C_{16}H_{16}N_4O_4$ requiere: C,58,53; H,4,91; N,17,07 %.
1-imidazolilo	CH ₃	5-nitro	150-151	Encontrado: C,59,82; H,5,28; N,16,41; $C_{17}H_{16}N_4O$ requiere: C,59,64; H,5,30; N,16,37 %.
1-imidazolilo	CH ₃	5-(E)-PhCH ₂ O ₂ CCH=CH-	113-116	Encontrado: C,70,97; H,5,95; N,9,12; $C_{12}H_{27}N_3O_4$ requiere: C,70,88; H,5,95; N,9,19 %.
1-imidazolilo	CH ₃	4-(E)-PhCH ₂ O ₂ CCH=CH-	-	Encontrado: C,70,88; H,5,90; N,8,91; $C_{27}H_{27}N_3O_4$ requiere: C,70,88; H,5,95; N,9,19 %.
3-piridilo	H	5-(E)-t-BuO ₂ CCH=CH-	-	Encontrado: C,71,04; H,6,67; N,6,43; $C_{25}H_{28}N_2O_4$ requiere: C,71,40; H,6,71; N,6,66 %.
3-piridilo	H	5-(E)-t-BuO ₂ CCH=CH-	86-88	C,71,69; H,5,69; N,6,77 $C_{25}H_{28}N_2O_4$ requiere: C,71,40; H,6,71; N,6,66 %.

(Cont.)

	R ¹	R ²	Y	p.f. °C	Datos analíticos
5	3-piridilo	CH ₃	5-(E)-t-BuO ₂ CCH=CH-	91-93	Encontrado: C,72,117H, N,6,96; N,6,42; C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₄ requiere: C,71,86; H,6,96; N,6,45%.
10	3-piridilo	CH ₃	4-(E)-t-BuO ₂ CCH=CH-	-	Encontrado: C,74,34; H,6,07; N,6,05; C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₄ requiere: C,74,37; H,6,03; N,5,98%.

Preparación 17

5-Nitro-3-(3-piridil)-1H-indol-1-butanoato de etilo

Se añadió por partes 5-nitro-3-(3-piridil)-1H-indol (0,60 g) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,11 g de dispersión al 60 % en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 4-bromobutanoato de etilo (0,40 g) y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió hidruro de sodio adicional (0,11 g de dispersión al 60 %), la mezcla se agitó durante 30 minutos y seguidamente se añadió 4-bromobutanoato de etilo adicional (0,40 g). Se continuó la agitación durante 4 horas adicionales y seguidamente la mezcla se dividió en partes entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con agua y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió usando diclorometano/metanol (100:1) como eluyente. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron, y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (0,51 g), p.f. 76-78°C. Encontrado: C, 64,92; H, 5,48; N, 11,95. C₁₉H₁₉N₃O₄ requiere: C, 64,58; H, 5,42; N, 11,89%.

Preparación 18

5-Nitro-3-(3-piridil)-1H-indol-propanoato de metilo

Se añadió hidróxido de benciltrimetilamonio (0,17 ml de solución al 40 % en metanol) a una suspensión agitada de 5-nitro-3-(3-piridil)-1H-indol (0,95 g) y acrilato de metilo (0,41 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y dioxano (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol (10 ml) para proporcionar una solución transparente, seguido de acrilato de metilo adicional (0,41 g) y solución de hidróxido de benciltrimetilamonio (0,17 ml) y se continuó la agitación durante 18 horas adicionales. Se añadió t-butoxido de potasio (100 mg) y se continuó la agitación durante 6 horas adicionales y la solución se evaporó. El residuo se dividió en partes entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄). La evaporación del disolvente proporcionó un sólido que se cristalizó en diclorometano/hexano para proporcionar el compuesto del título (0,48 g), p.f. 123-125°C. Encontrado: C, 62,85; H, 4,62; N, 12,91. C₁₇H₁₅N₃O₄ requiere: C, 62,76; H, 4,65; N, 12,92%.

Preparación 19

3-(4-Fluorofenilmetil)-5-nitro-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (0,262 g) y t-butoxido de potasio (100 mg) a una solución agitada de 3-(4-fluorofenilmetil)-5-nitro-1H-indol (2,20 g) y acrilato de metilo (0,84 g) en dioxano (30 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Se añadieron cantidades adicionales de acrilato de metilo (0,5 g), bromuro de tetrabutilamonio (262 mg) y t-butoxido de potasio (100 mg) y se continuó la agitación durante 5 horas adicionales. La solución se vertió en agua y la mezcla se extrajo dos veces con éter. Los extractos combinados de éter se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando hexano/diclorometano (1:4) como eluyente. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (1,90 g). Encontrado: C, 64,43; H, 4,39; N, 7,65. C₁₉H₁₇FN₂O₄ requiere: C, 64,03; H, 4,81; N, 7,86%.

Preparación 20

5-Nitro-1H-indol-1-propanoato de metilo

La reacción de 5-nitro-indol (3,0 g) con acrilato de metilo (2,29 g) en presencia de t-butoxido de potasio (0,258 g) y bromuro de tetrabutilamonio según el método de la Preparación 19 proporcionó el compuesto del título (3,0 g), p.f. 97-99°C. Encontrado: C, 57,86; H, 4,84; N, 10,78. $C_{12}H_{12}N_2O_4$ requiere: C, 58,06; H, 4,87; N, 11,28%.

Preparación 21

5-(2-Carboxietil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo

- 10 Una solución de (E)-3-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(2-metoxycarboniletil)-2-metil-1H-indol-5-il]-2-propenoato de bencilo (2,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y 4,5 atm. en presencia de 10 % de paladio sobre carbono (0,20 g) hasta que la reacción estuvo completa (5 horas). La mezcla se filtró y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los líquidos de lavado combinados se evaporaron y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (1,52 g), p.f. 134-137°C. Encontrado: C, 65,31; H, 6,35; N, 10,70. $C_{20}H_{23}N_3O_4$ requiere: C, 65,02; H, 6,28; N, 11,38%.

Preparación 22

- 20 4-(2-Carboxietil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo

La hidrogenación de (E)-3-[3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(2-metoxycarboniletil)-2-metil-1H-indol-4-il]-2-propenoato de bencilo (1,40 g) en presencia de 10 % de paladio sobre carbono (0,15 g) según el método de la Preparación 21 proporcionó el compuesto del título (0,82 g), p.f. 136-138°C.

- 25 δ (DMSO d_6): 2,34(2H,t), 2,57(3H,s), 2,74(2H,t), 2,96(2H,t), 3,54(3H,s), 4,40(2H,t), 5,32(2H,s), 6,78(1H,d), 6,82(1H,s), 6,90(1H,s), 6,98(1H,dd), 7,29(1H,d), 7,43(1H,s).

Preparación 23

- 30 1-(2-Metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-5-propanoato de t-butilo

Una mezcla de (E)-3-[1-(2-metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-5-il]-2-propenoato de t-butilo (7,86 g), 10 % de paladio sobre carbono (0,70 g) y formiato de amonio (5,60 g) en una mezcla de metanol (40 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) se calentó a 60°C durante 3 horas y seguidamente se enfrió.

- 35 La mezcla se filtró y el residuo se lavó con metanol. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y se evaporaron, y el residuo se dividió en partes entre agua y éter. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron ($MgSO_4$). La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (7,80 g). Encontrado: C, 70,51; H, 6,98; N, 6,54. $C_{25}H_{30}N_2O_4$ requiere: C, 71,06; H, 7,16; N, 6,63%.

- 40

Preparación 24

1-(2-Metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-4-propanoato de t-butilo

El tratamiento de (E)-3-[1-(2-metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-4-il]-2-propenoato de t-butilo (5,15 g) con 10 % de paladio sobre carbono (0,50 g) y formiato de amonio (7,71 g) según el método de la Preparación 23 proporcionó el compuesto del título (4,67 g), p.f. 80-82°C. Encontrado: C, 71,43; H, 7,06; N, 6,35. $C_{25}H_{30}N_2O_4$ requiere: C, 71,06; H, 7,16; N, 6,63%.

- 45

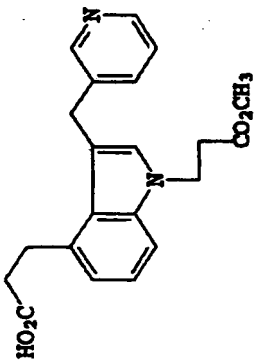
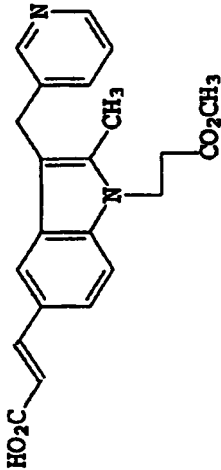
Preparación 25

- 50 5-(2-Carboxietil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución agitada de 1-(2-metoxycarboniletil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-5-propanoato de t-butilo (7,60 g) en diclorometano seco (100 ml) a temperatura ambiente, y la agitación se continuó durante 18 horas. La solución se evaporó y el residuo formó una mezcla azeotrópica con tolueno y seguidamente se disolvió en acetato de etilo. Se añadió lentamente una solución saturada de bicarbonato de sodio con agitación hasta que el pH de la capa acuosa fue 4-5. La capa orgánica se separó seguidamente, se lavó con agua y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (5,70 g), p.f. 108-110°C. Encontrado:

- 60 C, 68,80; H, 6,16; N, 7,57%. $C_{21}H_{22}N_2O_4$ requiere: C, 68,83; H, 6,05; N, 7,65%.

Los compuestos siguientes se prepararon análogamente a partir del correspondiente éster t-butilico.

Estructura	p.f., °C	Datos analíticos
	199-201	Encontrado: C, 68, 65; N, 7, 53. C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ requiere: C, 68, 83; H, 6, 05; N, 7, 65%.
	180-182	Encontrado: C, 69, 65; H, 5, 73; N, 7, 19. C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ requiere: C, 67, 82; H, 5, 86; N, 7, 40%.

Preparación 26

5-(2-Carboxietil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

5 Una mezcla de ácido (E)-3-[1-(2-metoxycarboniletil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-5-il]-2-propenoico (2,02 g), 10 % de paladio sobre carbono (0,20 g) y formiato de amonio (1,68 g) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a 60°C durante 4 horas y seguidamente se enfrió y se filtró. El residuo se lavó con metanol y el filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró con ácido acético diluido para proporcionar un sólido gomoso. El sólido se separó por
10 filtración y se llevó a ebullición con éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino (1,79 g), p.f. 144-146°C. Encontrado: C, 69,60; H, 6,20; N, 7,16. $C_{22}H_{24}N_2O_4$ requiere: C, 69,45; H, 6,36; N, 7,37%.

Preparación 27

4-(2-Carboxietil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

El tratamiento de 1-(2-metoxycarboniletil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de bencilo (6,45 g) con paladio sobre carbono (0,65 g) y formiato de amonio (8,90 g) según el método de la Preparación 26 proporcionó el compuesto del título (3,76 g), p.f. 165-167°C. Encontrado: C, 69,43; H, 6,42; N, 7,37. $C_{22}H_{24}N_2O_4$ requiere: C, 69,45; H, 6,36; N, 7,37%.

Preparación 28

5-(2-Benciloxycarbonilaminoetil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió difenilfosforil-azida (0,744 g) a una mezcla de 5-(2-carboxietil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo (1,0 g) y trietilamina (0,274 g) en dioxano seco (5 ml) a 50°C. La solución se calentó seguidamente a 100°C durante 1 hora para proporcionar una solución transparente.
30 Se añadió alcohol bencílico (0,352 g) y la solución se calentó a 100°C durante 20 horas adicionales y seguidamente se evaporó. El residuo se dividió en partes entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol (97:3) como eluyente. Las fracciones de producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma
35 de una goma (0,41 g). Encontrado: C, 68,12; H, 6,41; N, 11,23. $C_{27}H_{30}N_4O_4$ requiere: C, 68,33; H, 6,37; N, 1,81%.

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente usando alcohol bencílico o bien t-butanol.

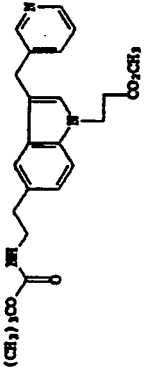
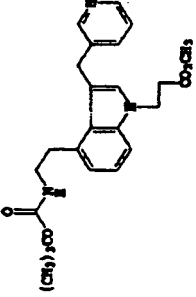
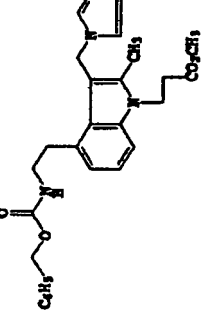
40

45

50

55

60

Estructura	P.f., °C	Datos analíticos
	Goma	R_f 0,4 (SS4). δ (CDCl ₃): 1,46(9H,s), 2,82(2H,t), 2,889(2H,t), 3,42(2H,m), 3,67(3H,s), 4,08(2H,s), 4,41(2H,t), 4,58(1H,br), 6,84(1H,s), 7,08(1H,d), 7,22(1H,m), 7,28-7,32(2H,m), 7,55(1H,d), 8,47(1H,d), 8,59(1H,s).
	Goma	R_f 0,5 (SS3). δ (CDCl ₃): 1,44(9H,s), 2,80(2H,t), 2,99(2H,t), 3,32(2H,m), 2,65(3H,s), 4,15(2H,s), 4,38(2H,t), 4,57(1H,br), 6,75(1H,s), 6,87(1H,d), 7,16-7,22(3H,m), 7,45(1H,d), 8,44(1H,d), 8,50(1H,s).
	127,5- 129,5	Encontrado: C,68,15; H,6,42; N,11,77. C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₄ requiere: C,68,33; H,6,37; N,11,81%.

Preparación 29

5-(2-t-Butozicarbonilaminoetil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Se añadió difenilfosforil-azida (3,99 g) a una mezcla agitada de 5-(2-carboxietil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (5,00 g) y trietilamina (1,46 g) en t-butanol seco (30 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 horas y seguidamente se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano, y la solución se lavó dos veces con agua y se secó (MgSO₄). El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice. Una elución con diclorometano y la evaporación de las fracciones de producto proporcionaron el compuesto del título en forma de una goma (4,51 g), R_f 0,35 (SS4).

δ (CDCl₃): 1,42(9H,s), 2,37(3H,s), 2,73(2H,t), 2,82(2H,t), 3,36(2H,m), 3,68(3H,s), 4,05(2H,s), 4,39(2H,t), 4,50(1H,br), 7,00(1H,d), 7,10-7,25(3H,m), 7,41(1H,d), 8,39(1H,d), 8,50(1H,s).

Preparación 30

4-(2-t-Butozicarbonilaminoetil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

El tratamiento de 4-(2-carboxietil)-2-metil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (3,70 g) con difenilfosforil-azida (2,95 g), trietilamina (1,08 g) y t-butanol (30 ml) como se describió en la Preparación 29 proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (3,46 g), R_f 0,5 (SS2).

δ (CDCl₃): 1,44(9H,s), 2,37(3H,s), 2,77(2H,t), 2,87(2H,t), 3,23(2H,m), 3,68(3H,s), 4,28(2H,s), 4,45(2H,t), 4,53(1H,br), 6,82(1H,d), 7,10-7,13(2H,m), 7,21(1H,d), 7,29(1H,d), 8,38-8,42(2H,m).

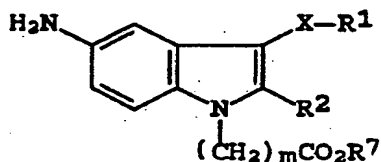
Preparación 31

5-Amino-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo

Una mezcla de 5-nitro-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (1,20 g) y 10% de paladio sobre carbono (120 mg) en metanol (75 ml) se hidrogenó a 50°C y 4,5 atm. hasta que la reducción se completó (2 horas). La mezcla se filtró y el catalizador se lavó bien con metanol. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (1,05 g), R_f 0,2 (SS2).

δ (CDCl₃): 2,76(2H,t), 3,45(2H,br), 3,63(3H,s), 3,98(2H,s), 4,32(2H,t), 6,65-6,68(1H,dd), 6,72(1H,d), 6,77(1H,s), 7,11(1H,d), 7,14-7,18(1H,m), 7,48-7,51(1H,m), 8,42-8,44(1H,m), 8,56(1H,d).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente en forma de aceites.



R ¹	X	R ²	m	R ⁷	Datos analíticos
1-imidazolilo	CH ₂	H	2	CH ₃	R _f 0,7(SS5). δ (CDCl ₃): 2,83(2H,t), 3,47(2H,br), 3,67(3H,s), 4,38(2H,t), 5,19(2H,s), 6,68(1H,d), 6,71-6,74 (1H,dd), 6,96(1H,s), 7,06(1H+1H,s), 7,15(1H,d), 7,59(1H,s).

ES 2 121 223 T3

(Cont.)

	R ¹	X	R ²	m	R ⁷	Datos analíticos
5	1-imidazolilo	CH ₂	CH ₃	2	CH ₃	R _f 0,4(SS2). δ (CDCl ₃): 2,42(3H,s), 2,77(2H,t), 3,50(2H,br), 10 3,68(3H,s), 4,29(2H,t), 5,16(2H,s), 6,63-6,69 (2H,m), 6,93(1H,s), 7,05(1H,s), 7,14(1H,d), 7,54(1H,s).
15	4-fluorofenilo	CH ₂	H	2	CH ₃	R _f 0,4(SS6). δ (CDCl ₃): 2,77(2H,t), 3,42(2H,br), 3,65(1H,s), 3,97(1H,s), 4,33(2H,t), 6,67(1H,dd), 6,68-6,69 (2H,d+s), 6,95(2H,t), 7,12(1H,d), 7,17-7,22(2H,m).
20	3-piridilo	enlace directo	H	2	CH ₃	R _f 0,2(SS2). δ (CDCl ₃): 2,85(2H,t), 3,65(2H,br), 3,67(3H,s), 4,44(2H,t), 6,75(1H,dd), 7,18(1H,d), 7,27(1H,s), 7,27(1H,d), 7,30-7,34(1H,m), 7,87(1H,m), 8,47(1H,dd), 8,86(d).
25	3-piridilo	enlace directo	H	3	C ₂ H ₅	R _f 0,2(SS2). δ (CDCl ₃): 1,24(3H,t), 2,15(2H,m), 2,32(2H,t), 3,45(2H,br), 4,11(2H,t), 4,19(2H,t), 7,18-7,23 30 (3H,m), 7,30-7,35(1H,m), 7,89(1H,m), 8,47(1H,dd), 8,86(1H,dd).
35	H	enlace directo	H	2	CH ₃	R _f 0,25(SS6). δ (CDCl ₃): 2,80(2H,t), 3,35(2H,br), 3,6(2H,s), 4,39(2H,t), 6,30(1H,d), 6,68(1H,dd), 6,93(1H,d), 7,04(1H,d), 7,14(1H,d).

Preparación 32

40 5-(2-Aminoetil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo

Una solución de 5-(2-benciloxycarbonilaminoetil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo (0,57 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente y 4,5 atm. de presión en presencia de 10% de paladio sobre carbono (50 mg) durante 20 horas. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con metanol. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y se evaporaron para proporcionar una goma que se cromatografió sobre gel de sílice. Una elución con diclorometano/metanol (19:1) proporcionó una impureza, y seguidamente una elución adicional con diclorometano/metanol/solución de amoníaco 0,880 (95:5:1) proporcionó producto puro. Las fracciones de producto se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (0,325 g), R_f 0,4 (SS3). El producto se usó directamente para una reacción adicional.

Preparación 33

55 4-(2-Aminoetil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo

La hidrogenación de 4-(2-benciloxycarbonilaminoetil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo (0,50 g) en tetrahidrofurano (20 ml) en presencia de 10% de paladio sobre carbono (100 mg + cantidades adicionales de 50 mg después de 24 y 48 horas) durante 72 horas, seguida de tratamiento como se describió para la Preparación 32, proporcionó el compuesto del título en forma de una goma (0,20 g), R_f 0,15 (SS3).

δ (CDCl₃): 1,70(2H,br), 2,47(3H,s), 2,81(2H,t), 2,88(4H,s), 3,70(3H,s), 4,48(2H,t), 5,37(2H,s),

6,86(1H,s), 6,95(1H,d), 7,04(1H,s), 7,17(1H,m), 7,24(1H,d), 7,42(1H,s).

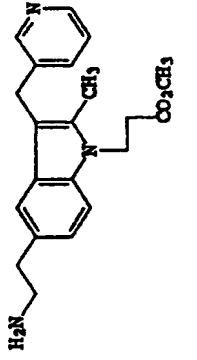
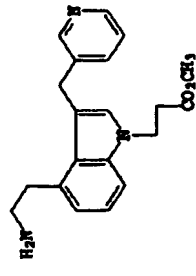
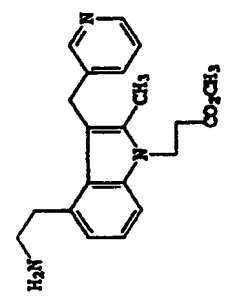
Preparación 34

5 *5-(2-Aminoetil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo*

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución agitada de 5-(2-t-butoxicarbonilaminoetil)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo (5,0 g) en diclorometano seco (50 ml) y la solución se agitó durante 3 horas. Seguidamente se añadieron 5 ml adicionales de ácido trifluoroacético y la agitación se continuó durante 2 horas adicionales. La solución se evaporó y el residuo se dividió en partes entre diclorometano y amoníaco acuoso diluido. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron. Se añadió agua (aproximadamente 50 ml) y seguidamente ácido acético suficiente para ajustar el pH a aproximadamente 4. La solución se lavó dos veces con acetato de etilo y seguidamente se hizo básica con solución acuosa concentrada de amoníaco. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma (2,51 g), R_f 0,15 (SS3).

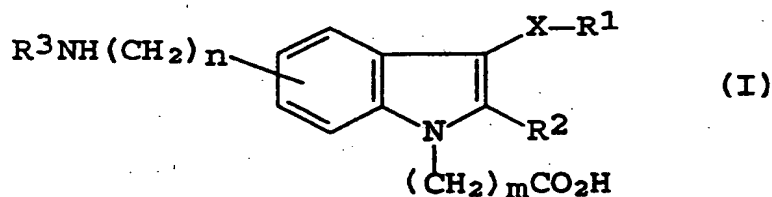
δ (CDCl₃): 1,39(2H,s), 2,80-2,86(4H,m), 2,98(2H,t), 3,67(3H,s), 4,08(2H,s), 4,42(2H,t), 6,83(1H,s), 7,08(1H,d), 7,20(1H,m), 7,27-7,29(2H,m), 7,54(1H,d), 8,45(1H,d), 8,59(1H,s).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente.

Estructura	Datos analíticos
	<p>R_f 0,4(SS5).</p> <p>δ ($CDCl_3$): 1,47(2H,s), 2,38(3H,s), 2,71-2,80(4H,m), 2,91(2H,t), 3,66(3H,s), 4,04(2H,s), 4,40(2H,t), 7,00(1H,d), 7,11(1H,m), 7,18(1H,s), 7,22(1H,d), 7,40(1H,d), 8,36(1H,d), 8,52(1H,s).</p>
	<p>R_f 0,45(SS3).</p> <p>δ ($CDCl_3$): 1,08(2H,br), 2,77(2H,t), 2,88-2,97(4H,m), 3,65(3H,d), 4,22(2H,s), 4,35(2H,t), 6,69(1H,s), 6,87(1H,d), 7,12-7,26(3H,m), 7,45(1H,d), 8,45(1H,d), 8,51(1H,d).</p>
	<p>R_f 0,4(SS3).</p> <p>δ ($CDCl_3$): 2,37(3H,s), 2,76(2H,t), 2,85(2H,t), 2,97(2H,t), 3,68(3H,s), 4,21(2H,s), 4,30(2H,br), 4,44(2H,t), 6,82(2H,d), 7,05-7,11(2H,m), 7,20(1H,d), 7,24-7,26(1H,m), 8,31(1H,d), 8,45(1H,s).</p>

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



15 o una sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R¹ es H; alquilo C₁-C₄; fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno y CF₃; o es 1-imidazolilo, 3-piridilo o 4-piridilo;

20 R² es H o alquilo C₁-C₄;

25 R³ es SO₂R⁴ ó COR⁴ en donde R⁴ es alquilo C₁-C₆, perfluoroalquil C₁-C₃-(CH₂)_p, cicloalquil C₃-C₆-(CH₂)_p, R¹¹(CH₂)_p ó R¹²-(CH₂)_p, siendo p 0, 1 ó 2; o R⁴ puede ser NR⁵R⁶ en donde R⁵ es H ó alquilo C₁-C₄ y R⁶ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ ó R¹¹, ó R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede incorporar opcionalmente un enlace doble carbono-carbono o un enlace de heteroátomo adicional seleccionado entre O, S, NH, N(alquilo C₁-C₄) y N(alcanoilo C₁-C₅);

30 X es CH₂ ó un enlace directo, con la condición de que cuando R¹ es 1-imidazolilo, entonces X es CH₂;

35 m es 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

40 R¹¹ es fenilo o naftilo, grupos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃, OCF₃ y CN;

45 R¹² es furilo, tienilo o piridilo, grupos que están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo, CF₃, OCF₃ y CN;

50 y en donde el grupo (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5 cuando n es 0 ó 1, o en la posición 5 ó 4 cuando n es 2.

2. Un compuesto, sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo o piridilo opcionalmente sustituidos, R² es H, R³ es SO₂R⁴ en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido, X es CH₂, m es 2, n es 0 ó 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5.

3. Un compuesto, sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que R¹ es piridilo, R² es H, R³ es SO₂R⁴ en donde R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido o R³ es COR⁴ en donde R⁴ es alquilo, X es CH₂, m es 2, n es 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 4.

4. Un compuesto, sal o éster biolábil farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en el que R¹ es 4-fluorofenilo, R³ es arilsulfonilo, X es CH₂, m es 2, n es 0 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 5, o en el que R¹ es piridilo, R³ es 3-metilbutanoilo, X es CH₂, m es 2, n es 2 y (CH₂)_nNHR³ está unido en la posición 4.

5. Uno cualquiera de los siguientes compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables:

(i) 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;

60 (ii) 5-((4-fluorofenilsulfonil)amino)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;

ES 2 121 223 T3

- (iii) 5-((4-fluorofenilsulfonil)amino)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoato de metilo;
- (iv) 5-((4-fluorofenilsulfonil)amino)-3-(4-fluorofenilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;
- 5 (v) 5-((4-clorofenilsulfonil)amino)-3-(4-fluorofenilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;
- (vi) 5-((4-clorofenilsulfonil)amino)-3-(3-piridil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;
- (vii) 5-((4-clorofenilsulfonil)amino)-3-(3-piridil)-1H-indol-1-butanoato de etilo;
- 10 (viii) 5-((4-fluorofenilsulfonil)amino)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;
- (ix) 5-((4-fluorofenilsulfonil)amino)-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-butanoato de metilo;
- (x) 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-propanoato de metilo;
- 15 (xi) 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xii) 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-propanoato de metilo;
- 20 (xiii) 5-[2-((dimetilaminosulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xiv) 5-[2-(3-metilbutanoilamino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xv) 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-propanoato de metilo;
- 25 (xvi) 4-[2-((dimetilaminosulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xvii) 4-[2-((3-metilbutanoil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-propanoato de metilo;
- 30 (xviii) 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xix) 5-[2-((4-yodofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xx) 5-[2-((4-trifluorometilfenilsulfonil)amino)-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-propanoato de metilo;
- 35 (xxi) 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xxii) 5-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xxiii) 5-[(4-fluorofenilsulfonil)amino]-1H-indol-propanoato de metilo;
- 40 (xxiv) 5-[(fenilsulfonil)amino]-3-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xxv) 3-[(4-fluorofenil)metil]-5-[(4-trifluorometilfenil-sulfonil)amino]-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xxvi) 3-[(4-fluorofenil)metil]-5-[(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1H-indol-propanoato de metilo;
- 45 (xxvii) 3-[(4-fluorofenil)metil]-5-[(4-metilfenilsulfonil)amino]-1H-indol-propanoato de metilo;
- (xxviii) 5-[[2-(2-ciclopropil)acetil]amino]etil-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoato de metilo;
- (xxix) ácido 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- 50 (xxx) ácido 5-[(4-fluorofenilsulfonil)amino]-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xxxi) ácido 5-[(4-fluorofenilsulfonil)amino]-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- (xxxii) ácido 5-[(4-fluorofenilsulfonil)amino]-3-(4-fluorofenilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- 55 (xxxiii) ácido 5-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-3-(4-fluorofenilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xxxiv) ácido 5-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-3-(3-piridil)-1H-indol-1-propanoico;
- 60 (xxxv) ácido 5-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-3-(3-piridil)-1H-indol-1-butanoico;

- (xxxvi) ácido 5-[(4-fluorofenilsulfonil)amino]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-butanoico;
- (xxxvii) ácido 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- ⁵ (xxxviii) ácido 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- (xxxix) ácido 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- ¹⁰ (xl) ácido 5-[2-((metilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xli) ácido 5-[2-((dimetilaminosulfonil)amino)]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xlii) ácido 5-[2-((3-metilbutanoil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- ¹⁵ (xliii) ácido 5-[2-((ciclopropilacetil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xliv) ácido 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xlv) ácido 5-[2-((dimetilaminosulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- ²⁰ (xlvi) ácido 5-[2-((3-metilbutanoil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-1H-indol-1-propanoico;
- (xlvii) ácido 5-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- (xlviii) ácido 5-[2-((4-yodofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- ²⁵ (xlix) ácido 5-[2-((4-trifluorometilfenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- (l) ácido 4-[2-((4-fluorofenilsulfonil)amino)etil]-3-(3-piridilmetil)-2-metil-1H-indol-1-propanoico;
- ³⁰ (li) ácido 5-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- (lii) ácido 5-[(4-fluorofenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- (liii) ácido 3-(4-fluorofenil)metil-5-[(fenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- ³⁵ (liv) ácido 3-(4-fluorofenil)metil-5-[(4-trifluorometilfenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- (lv) ácido 3-(4-fluorofenil)metil-5-[(4-metoxifenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- (lvi) ácido 3-(4-fluorofenil)metil-5-[(4-metilfenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-propanoico;
- ⁴⁰ (lvii) ácido 5-[(4-fluorofenil)sulfonil]amino-2,3-dimetil-1H-indol-1-propanoico.

6. Un compuesto, sal o éster según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que está radiomarcado.

⁴⁵ 7. Un compuesto, sal o éster según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para ser usado como un medicamento.

8. Una composición farmacéutica o veterinaria, que comprende un compuesto, sal o éster según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un inhibidor de tromboxano A₂-sintetasa.

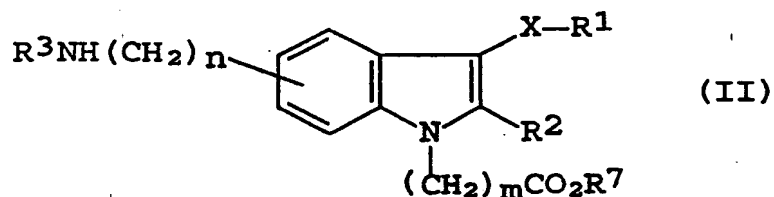
⁵⁰ 9. Un compuesto, sal o éster según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para ser usado en la elaboración de un medicamento útil en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o trastornos mediados por tromboxano A₂ o prostaglandina H₂.

⁵⁵

⁶⁰

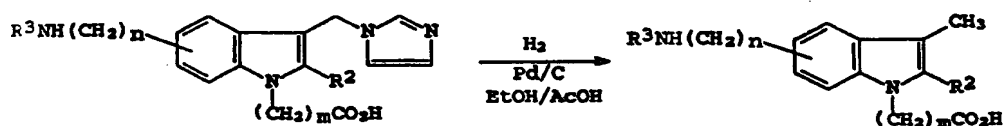
ES 2 121 223 T3

10. Un procedimiento mediante el que se obtienen compuestos de fórmula (I), por hidrólisis de sus precursores de ésteres alquílicos inferiores de fórmula (II):



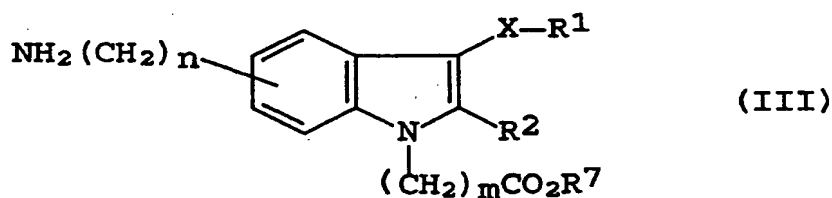
en la que R^1 , R^2 , R^3 , m , n y X son como se definieron en la reivindicación 1 y R^7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

11. Un procedimiento para obtener compuestos de fórmula (I), en la que $\text{R}^1 = \text{H}$ y $X = \text{CH}_2$, que comprende la hidrogenación catalítica de compuestos de fórmula (I) en la que $\text{R}^1 = 1\text{-imidazolilo}$ y $X = \text{CH}_2$,



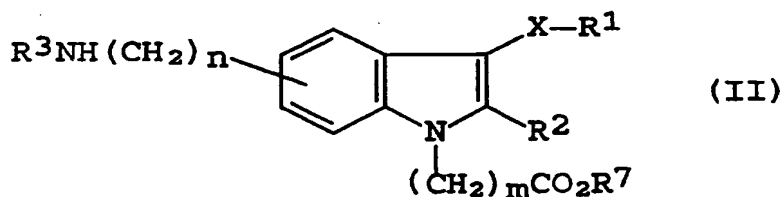
en donde R^2 y R^3 son como se definieron en la reivindicación 1.

12. Un procedimiento para obtener compuestos de fórmula (II) como se definió en la reivindicación 10, en la que R^3 es SO_2R^4 ó COR^4 , que comprende la sulfonación/sulfamoiación o acilación, respectivamente, de una amina de fórmula (III):



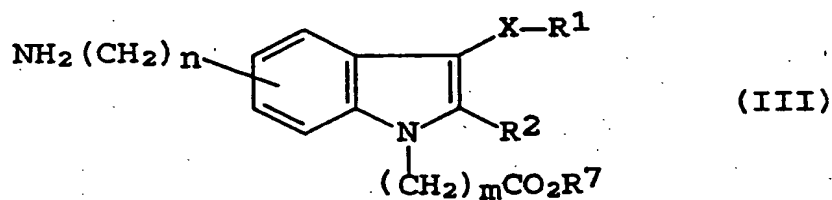
en la que R^1 , R^2 , X , m y n son como se definieron en la reivindicación 1 y R^7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

13. Un compuesto de fórmula (II):



como se definió en la reivindicación 10.

14. Un compuesto de fórmula (III):



como se definió en la reivindicación 12.

55

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

THIS PAGE BLANK (USPTO)